

Foro del residente*

Presencia de p300 en carcinomas renales convencionales con diferenciación sarcomatoide en el Hospital General Dr. Manuel Gea González

Autor: Dra. Ana Lilia Morales Leyte

Tutor: Dra. Sara Parraguirre Martínez

Hospital General Dr. Manuel Gea González

Comentarista: Dra. María Delia Pérez Montiel Gómez

Introducción: de las enfermedades malignas urológicas, el carcinoma de células renales es responsable de 2% de la incidencia de cáncer en Estados Unidos y de la mayor proporción de las muertes asociadas con neoplasias. En México representó 1.5% de todas las neoplasias en el año 2001. El 70% de los carcinomas de células renales corresponde al tipo de células claras o convencional y 5% pueden exhibir diferenciación sarcomatoide. En este trabajo se desea evaluar la existencia de p300 en los carcinomas renales convencionales con diferenciación sarcomatoide mediante inmunohistoquímica de esta proteína en tejidos incluidos en parafina. Cada año el carcinoma de células renales es responsable de 2% de la incidencia de cáncer en Estados Unidos y de la mayor proporción de las muertes asociadas con neoplasias, en relación con otras enfermedades malignas urológicas. En México se diagnosticaron 1,577 casos en el año 2001, con una incidencia de 1.6 por cada 100,000 habitantes, lo que en ese año representó 1.5% de todas las neoplasias.⁹ El carcinoma renal de células claras o convencional corresponde a 70% de todos los carcinomas de células renales, se origina del epitelio del túbulo proximal y genéticamente se distingue por pérdida del cromosoma 3p, así como pérdida de heterocigocidad en el cromosoma 14, la cual

se asocia con un peor pronóstico.¹ En términos histológicos, estos tumores pueden exhibir patrón sólido, alveolar y acinar, así como una fina red de vasos sanguíneos. La célula neoplásica tiene un citoplasma amplio y claro; esta característica citoplásmica es por la cantidad de lípidos y glucógeno que contiene.¹ El núcleo es redondo a oval con una cromatina finamente granular. El 5% de los carcinomas renales de células claras exhibe diferenciación sarcomatoide. En términos macroscópicos, el tumor adquiere una apariencia bimórfica, en la que se identifican el componente carcinomatoso y el mesenquimatoso; el primero con áreas amarillo oro y el segundo con áreas marrón claras, sólidas y de aspecto fibroso. En términos histológicos, el componente sarcomatoide se manifiesta como fascículos de células fusiformes que se disponen en varios patrones.³ La diferenciación sarcomatoide corresponde a la transformación del carcinoma a una neoplasia de alto grado; biológicamente se relaciona con la diferenciación de la célula epitelial neoplásica a una célula neoplásica mesenquimatosa; este componente histológico tiene diferente morfología; los marcadores específicos, la inmunohistoquímica y la ultraestructura, muestran el origen epitelial de la célula fusiforme; es decir, se han realizado estudios que ofrecen distinguir esta lesión y se ha encontrado que la célula neoplásica de aspecto mesenquimatoso reacciona con citoqueratinas coctel AE1/AE3, CD10, vimentina e infrecuentemente desmina, y por microscopía electrónica las células de aspecto sarcomatoso exhiben desmosomas.^{1,2} En el estudio de la biología de las neoplasias que se diferencian a un alto grado de malignidad se encontró que fenotipos agresivos de cáncer se relacionan con pérdida de adhesión célula-célula, defectos en la adhesión célula-matriz y aumento de la migración a través del colágeno y la matriz celular, así como la diferenciación epitelio-mesénquima. Actualmente se está estudiando la participación de varias proteínas en estos fenómenos de transformación maligna, ejemplo de ello es la intervención

* El contenido científico y editorial de estos resúmenes no es responsabilidad de *Patología Revista Latinoamericana*.

de p300 en la diferenciación epitelio-mesénquima.⁴ p300 se clonó inicialmente como una proteína adenoviral E1A vinculante y, posteriormente, se distinguió como un coactivador transcripcional con actividad histona acetiltransferasa, que promueve la transcripción de genes de factores de transcripción (es puente de unión al ADN). p300 y su homólogo la proteína CBP (elementos de respuesta de unión proteica) desempeñan una función clave en una gran variedad de procesos celulares, incluidas la regulación del ciclo celular, la proliferación, la diferenciación, la apoptosis, la reparación de daño en el ADN y la adherencia, así como en el desarrollo embrionario. Las mutaciones en p300/CBP se han encontrado en un número importante de neoplasias malignas humanas. Mutaciones somáticas bialélicas en el gen *p300* se han identificado en cáncer de colon, cáncer gástrico y cáncer de mama, ya sea en tumores primarios y en líneas celulares.⁴ **Objetivo:** determinar el número de casos correspondientes a carcinomas renales con diferenciación sarcomatoide que presentan p300 y las áreas específicas de presentación. **Justificación:** se ha evaluado la existencia de p300 en algunos carcinomas, como el de próstata o colon; en ellos se plantea como un factor de mal pronóstico, ya que la ausencia de esta proteína induce a la diferenciación de la neoplasia a un alto grado de malignidad, lo que se correlaciona clínicamente con disminución de la supervivencia de los pacientes. Por tanto, se desea evaluar la existencia de p300 en el carcinoma de células renales o convencional con diferenciación sarcomatoide por ser una neoplasia maligna de alto grado que sólo por la evaluación de su morfología es de mal pronóstico, y adicionalmente son tumores que no responden a tratamientos habituales, como quimioterapia o radioterapia, y el tratamiento hasta el momento es la nefrectomía radical; en la bibliografía no hay reportes acerca del comportamiento de esta proteína en el carcinoma renal. **Material y métodos:** se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal. Se incluyeron todos los casos con diagnóstico histológico de carcinoma renal convencional que al estudio histopatológico mostraran diferenciación sarcomatoide y que contaran con datos del paciente (edad y sexo), laminilla en hematoxilina/eosina, material representativo y suficiente en parafina para realizar las reacciones de inmunohistoquímica. Se analizaron las siguientes variables: edad y sexo, existencia de p300 en área epitelial y existencia de p300 en área sarcomatoide. Para

la técnica de inmunohistoquímica se utilizaron un anticuerpo primario monoclonal anti-p300/CBP y SIGMA. **Resultados:** en el Hospital General Dr. Manuel Gea González se encontraron 68 casos de nefrectomía radical con diagnóstico histopatológico de carcinoma renal de células claras o convencional en el periodo comprendido de 2005 a 2011, de los cuales seis casos se diagnosticaron con carcinoma renal de células claras con diferenciación sarcomatoide. En el Cuadro 1 se muestran los casos por número de caso, edad, sexo y existencia de p300 en intensidad de cruces. De los seis casos que demostraron diferenciación sarcomatoide, la edad de presentación tuvo una media de 55.17 y una mediana de 56 años. El 67% fueron mujeres, y 33%, varones. De estos casos, la existencia de p300 en el área epitelial fue de 2+ en 50% y de 3+ en 50% de las muestras analizadas. La existencia de p300 en el área sarcomatoide fue de 2+ en 50% de los casos y de 1+ en 50% de los casos. Con estos datos la existencia de p300 se comparó con la edad y se obtuvo que tres de los casos de pacientes menores de 56 años tenían p300 con intensidad de 3+ y que tres de los mayores de 56 años tenían p300 con intensidad de 1+. **Discusión:** estudiamos la existencia de p300 en los carcinomas renales convencionales con diferenciación sarcomatoide. Inicialmente se seleccionaron 68 casos de nefrectomía radical con diagnóstico de carcinoma renal de células claras o convencional, de los cuales seis manifestaron diferenciación sarcomatoide; 67% de estos pacientes fueron mujeres y 33% fueron hombres, contrario a lo que en la bibliografía se describe en la incidencia y prevalencia de esta lesión en cuanto al sexo. Estos casos se sometieron a técnica de inmunohistoquímica con anticuerpo anti-p300 y se analizó la existencia de histona acetiltransferasa en el área epitelial de la muestra y en el área sarcomatoide. Se encontró que p300 se manifiesta en el núcleo de las células neoplásicas, tal como lo demostró Kuo en el artículo denominado “Rol de las histonas acetiltransferasas y desacetilasas en la regulación genética”, y al describir la función biológica de p300 mencionó que esta proteína fosforila varios elementos que participan en el proceso de transcripción e interactúa con otros factores de transcripción, incluidos p53 y varios receptores hormonales nucleares.⁵ Es una proteína que por inmunohistoquímica su patrón de presentación es nuclear.⁸ En este estudio se encontró que p300 se manifiesta en las áreas epiteliales y en las sarcomatoides de los seis casos

seleccionados, pero –igual que como lo sugirieron Chan y col. en el 2001– el gen de p300 es un supresor tumoral y se encuentra mutado, eliminado o en existencia muy baja en un número importante de cánceres humanos,⁴ como en la leucemia mieloide aguda y en el carcinoma epidermoide de esófago; Krubasik en el 2002 propuso que la ausencia de p300 induce cambios fenotípicos en la transición epitelio-mesénquima, lo que hace que las neoplasias adquieran un fenotipo más agresivo. Este estudio lo realizó en una línea celular de cáncer de colon,⁴ denominada HCT116, y determinó la existencia de p300 mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En nuestro estudio se encontró disminuida la intensidad de esta proteína en las áreas sarcomatoides, como lo refiere la bibliografía para las neoplasias de alto grado de malignidad. Esto último es sustentado en el estudio que la Dra. Eguía realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez para su tesis doctoral; en el estudio analizó, mediante inmunohistoquímica y PCR, la existencia de p300 y su actividad de histona acetiltransferasa en astrocitomas infantiles, así como la intensidad de bandas de la proteína en tejidos incluidos en parafina. En este estudio se demostró que p300 es un supresor de tumores y que su pérdida contribuye a la carcinogénesis y a la progresión del alto grado de malignidad de algunas neoplasias, como es el caso de los astrocitomas infantiles.⁶

Cuadro 1. Resultados generales obtenidos en el estudio

N.º de casos	Edad	Sexo	p300 epitelial	p300 sarcomatoide
Caso 1	36	Femenino	3+	2+
Caso 2	38	Femenino	3+	2+
Caso 3	55	Masculino	3+	2+
Caso 4	57	Masculino	2+	1+
Caso 5	70	Femenino	2+	1+
Caso 6	75	Femenino	2+	1+

REFERENCIAS

1. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. Washington DC: AFIP, Atlas of tumor pathology series 4, 2004;109-149.
2. Murguía-Pérez M, Hernández-González M, Alcántara-Vázquez A. Carcinoma renal sarcomatoid. Revisión de 7 casos con análisis de inmunohistoquímica. Rev Esp Patol 2010;43(2):73-78.
3. De Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. Am J Surg Pathol 2001;25(3):275-284.
4. Krubasik D, Iyer NG, English WR, Ahmed AA, et al. Absence of p300 induces cellular phenotypic changes characteristic of epithelial to mesenchyme transition. Br J Cancer 2006;94(9):1326-1332.
5. Kuo MH, Allis CD. Roles of histone acetyltransferases and deacetylases in gene regulation. Bioessays 1998;20(8):615-626.
6. Eguía P. Expression profiles of PCAF and p300 histone acetylases in pediatric astrocytomas. Tesis doctoral en Biología Molecular. Hospital Infantil de México Federico Gómez.
7. Isharwal S, Miller MC, Marlow C, Makarov DV, et al. p300 (histone acetyltransferase) biomarker predicts prostate cancer biochemical recurrence and correlates with changes in epithelia nuclear size and shape. Prostate 2008;68(10):1097-1104.
8. Información del producto. Anti-p300/CBP monoclonal, SIGMA.
9. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, 2001.

Mixomas cardiacos. Análisis inmunohistoquímico de cinco casos

Autor: Dr. Omar Luis Hernández Bringas

Tutor: Dr. Carlos Ortiz Hidalgo

Centro Médico ABC

Comentarista: Dra. Mónica Romero Guadarrama

Introducción: el mixoma cardíaco (MC) es el tumor benigno primario del corazón más común, y surge principalmente en el lado izquierdo del septum auricular, cerca de la *fossa ovalis*. La histiogénesis del MC es incierta y hasta el momento la célula postulada de origen ha incluido: *a*) células de reserva pluripotenciales vasoformativas, *b*) células mesenquimales primitivas, *c*) células sensoriales del endocardio, y *d*) células progenitoras de los cardiomocitos. El diagnóstico histológico del MC es relativamente sencillo, puesto que se identifican células fusiformes (y algunas epiteloides) inmersas en un estroma mixoide. Sin embargo, la inmunomarcación ha dado resultados diversos. Además, recientemente Li y col. postularon que la infección por virus del herpes simple tipo I puede estar implicada en la patogénesis de los MC. En el presente estudio evaluamos las características inmunohistoquímicas de cinco casos de MC y exploramos la posible asociación con virus del herpes simple tipo I. Esta serie corresponde a un periodo de 11 años en el Centro Médico ABC de la Ciudad de México. **Objetivos:** evaluar la expresión inmunohistoquímica de cinco casos de MC, que corresponden a un periodo de 11 años en el hospital ABC. Correlación con las características de presentación clínica y las morfológicas de dichos tumores. **Justificación:** los MC han generado interés no sólo porque son la neoplasia cardíaca más común,

sino por las teorías controvertidas sobre su histogénesis, que hasta el momento es poco comprendida. Los estudios inmunohistoquímicos han identificado varios patrones de diferenciación al expresar marcadores endoteliales, epiteliales y de músculo liso, entre otros. Recientemente se ha investigado su posible origen en relación con la infección de HSV1. En este estudio describimos la expresión de diversos marcadores inmunohistoquímicos en nuestra serie de MC. **Materiales y métodos:** una revisión retrospectiva del material de archivo de nuestra institución mostró cinco casos de mixomas cardiacos en el periodo de enero de 2000 a agosto de 2011. Los bloques de parafina y los informes histopatológicos estuvieron disponibles en todos los casos. Se analizó la localización de cada uno de los tumores, así como el sexo y la edad de los pacientes. Con las laminillas teñidas con H y E se evaluaron las características histológicas. Por inmunohistoquímica se utilizaron los siguientes marcadores: anti-HSV1, anti-PGP9.5, anti-B-catenina, anti-CD34, anti-CD31, anti-Ki67, anti-calretinina, anti-CD68, anti-S100, anti-S100a6, anti-AE1-3, antiactina y antidesmina. **Resultados y discusión:** los datos de presentación de los cinco casos de MC se resumen en el Cuadro 1. Los pacientes fueron cuatro mujeres y un hombre, con edad promedio de presentación de 62.4 años (relación entre mujeres y hombres de 4:1). Tres casos ocurrieron en la aurícula izquierda (60%), y dos, en la aurícula derecha (40%), que son características similares a las informadas en la bibliografía. El tamaño promedio de los tumores fue de 4.72 cm (diámetro promedio), con un tamaño máximo de 8.4 cm en el caso 5. El mayor tamaño informado en la bibliografía es de 14.0 cm. En el caso 4 se produjeron elementos glandulares. Estas estructuras se han interpretado como restos embrionarios del intestino anterior y como diferenciación glandular de las células del mixoma. Los resultados de inmunohistoquímica se proporcionan en el Cuadro 2. El anticuerpo contra herpes virus fue negativo en todos los casos. Los anticuerpos contra calretinina, S100a6, PGP9.5 y CD34 fueron positivos en las células del mixoma de todos los casos, mientras que se encontró positividad variable contra actina, S100 y CD31. Las estructuras glandulares resultaron positivas a la citoqueratina (AE1-3) y a la cromogranina. **Conclusión:** la variada expresión inmunohistoquímica encontrada en nuestra serie sugiere que los MC se originan de células mesenquimales pluripotenciales primitivas del subendocardio, que pueden

diferenciarse en varios linajes. Su naturaleza neoplásica se sustenta en informes de anomalías cromosómicas y por el contenido anormal de ADN demostrado en estudios de citometría de flujo. La expresión negativa de HSV1 no contribuye a sustentar la posibilidad de un origen infeccioso por este agente.

Cuadro 1. Resultados de presentación

Caso	Edad	Sexo	Localización	Tamaño (cm)	Elementos glandulares
	(años)				
1	58	F	Aurícula izquierda	2.5	Ausentes
2	73	F	Aurícula izquierda	3.3	Ausentes
3	57	M	Aurícula derecha	5.0	Ausentes
4	64	F	Aurícula izquierda	4.4	Presentes
5	60	F	Aurícula derecha	8.4	Ausentes

Cuadro 2. Resultados de inmunohistoquímica

Tinción/caso	1	2	3	4 estroma/glándulas	5
Herpes simple 1	-	-	-	-	-
PGP9.5	+	+	+	+/+	+
B-catenina	+(F)	+(F)	-	+-	-
CD34	+	+	+	+/+	+
Actina	+	-	-	+(DF)	-
Desmina	-	-	-	-/-	-
CD68	-(+M)	-(+M)	-(+M)	-(+M)	-(+M)
Ki67	1%	1%	1%	1%	1%
Calretinina	+	+	+	+/+	+
CKAE1-3	-	-	-	-/+	-
S100	-	+(F)	-	-/-	-
S100a6	+	+	+	+/+	+
Cromogranina				+/+	
CD31	-	+	+	+/+	+(F)

F: focal; DF: débil y focal; M: macrófagos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Terracciano LM, Mhawech P, Suess K, D'Armiento M, et al. Calretinin as a marker for cardiac myxoma. Diagnostic and histogenetic considerations. *Am J Clin Pathol* 2000;114(5):754-759.
2. Li Y, Pan Z, Ji Y, Sheppard M, et al. Herpes simplex virus type 1 infection associated with atrial myxoma. *Am J Pathol* 2003;163(6):2407-2412.
3. Burke A, Virmani R. Tumors of the heart and great vessels (Atlas of tumor pathology 3rd series). Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996;21-44.

La distancia entre la pseudocápsula tiroidea y el tumor es un factor importante en la recurrencia del microcarcinoma papilar de tiroides

Autor: Dra. Lucía Blanca Camacho Domínguez

Tutor: Dr. Armando Gamboa Domínguez

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Comentarista: Dr. Hugo Domínguez Malagón

Introducción: el carcinoma papilar de tiroides (CPT) es la neoplasia maligna de la glándula tiroideas más frecuente, representa aproximadamente 85% de todos los canceres tiroideos.¹ Esta neoplasia, que se manifiesta a cualquier edad, es más común entre los 20 y 50 años y en el sexo femenino. Entre los factores de riesgo más conocidos para padecer esta enfermedad se encuentra la exposición a la radiación ionizante.² Se ha observado que hay pacientes con CPT que experimentan una evolución agresiva; este grupo de pacientes tiene como características: edad avanzada, sexo masculino, metástasis en ganglios linfáticos regionales y a distancia.¹ Las neoplasias papilares de tiroides poseen características histológicas típicas. De manera clásica, las células neoplásicas recubren tallos fibrovasculares formando papilas complejas. Los núcleos son de cromatina fina dispersa, lo que da la apariencia de núcleos vacíos. El citoplasma se invagina y esto se traduce en pseudoinclusiones intranucleares y hendiduras. En la actualidad el diagnóstico histopatológico de CPT se basa en los hallazgos nucleares, aun en ausencia de la arquitectura papilar.² Otra característica importante es la existencia de calcificaciones laminadas concéntricas denominadas “cuerpos de psamoma”; éstos, incluso, si llegan a observarse en los ganglios linfáticos o en los tejidos peritiroideos hacen pensar en CPT oculto. En las últimas dos décadas ha habido un incremento en el número de casos de CPT posiblemente como consecuencia de la introducción del ultrasonido de alta definición en el estudio de nódulos tiroideos.³⁻⁵ En los CPT hay variantes histológicas bien reconocidas con base en el patrón de crecimiento, las características celulares y las del estroma. Éstas son: la variante folicular, macrofolicular, oncocítica, de células claras, esclerosante difusa, de células altas, de células columnares, sólido, cribiforme, con estroma similar a fascitis, la variante con componente insular focal, las formas mixtas que combinan CPT con carcinoma epidermoide, mucoepidermoide, medular, con células gigantes

y ahusadas y la variante más común: el carcinoma papilar de tiroides microscópico (CPTM).² Hay subtipos morfológicos que se asocian con un curso clínico más agresivo; éstos son: la variante de células altas y el esclerosante difuso y de células columnares.⁶ El CPTM se define como el carcinoma que mide 10 mm o menos de diámetro y que generalmente muestra un curso indolente.² Algunos autores dan un margen más amplio y nombran como CPTM a tumores que miden hasta 15 mm.¹ En promedio el diámetro de estos tumores es de 6 mm; frecuentemente su localización es subcapsular y se encuentran rodeados por un estroma con esclerosis.^{1,6} En el pasado esta variante de CPT era referida como *carcinoma tiroideo oculto*. Este término se usaba en las neoplasias con metástasis locales que no tenían diagnóstico preoperatorio definitivo y que eran detectadas al examen histológico de la pieza.⁷ La variante microscópica comúnmente se encuentra de manera incidental, ya sea en el estudio de nódulos tiroideos o como hallazgo en el estudio de autopsia.⁸ Puede verse asociada con otros padecimientos tiroideos, como enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto y bocio multinodular, o puede manifestarse en una glándula sin enfermedad.¹ Puede ser unifocal o multifocal, se toma el foco de mayor tamaño como el tamaño que se usa para el estadiaje.⁹ La bibliografía refiere que el CPTM tiene un curso indolente.⁶ Entre 12 y 31% de los pacientes con estos tumores padece metástasis en los ganglios linfáticos cervicales y 12% padece invasión en los tejidos blandos peritiroideos.¹⁰ Los pacientes que fallecen a causa de esta enfermedad representan menos de 1%.¹ Los datos de mal pronóstico de CPTM son: la invasión a la cápsula tiroidea y la multifocalidad del tumor. Otros autores también plantean como características desfavorables el diámetro del tumor (los tumores mayores de 0.5 cm se comportan en forma más agresiva que los menores de 0.5 cm), la existencia de ganglios cervicales con metástasis al momento del diagnóstico, las metástasis a distancia y que el paciente afectado sea mayor de 45 años y de sexo masculino.¹¹⁻¹⁵ El CPTM puede manifestarse en forma familiar. En los pacientes de este grupo la neoplasia tiende a ser multifocal y muestra riesgo incrementado de ocasionar ganglios positivos y metástasis a distancia. Estas características se asocian con un comportamiento más agresivo para algunos autores.¹¹ En cuanto al análisis molecular de esta neoplasia se ha visto que al igual que el CPT clásico la variante microscópica muestra traslocación de RET-PTC

y mutación BRAF.¹ Las guías para el tratamiento de esta neoplasia hacen énfasis en el manejo multidisciplinario de los pacientes y en una adecuada estadificación de la enfermedad. El equipo debe incluir cirujanos, endocrinólogos, oncólogos, patólogos, radiólogos y personal de salud con experiencia en cáncer tiroideo.^{16,17} En la mayoría de los casos se realiza tiroidectomía total o parcial seguida de administración de Iodo radiactivo.^{15,18} El seguimiento debe ser a largo plazo, ya que es común la recurrencia tardía de la enfermedad.^{19,20} **Justificación:** debido a que el CPTM se observa cada vez con mayor frecuencia en la práctica de la patología quirúrgica rutinaria y a que los predictores morfológicos de este subgrupo de tumores son poco conocidos, es necesario investigar si la vecindad del tumor con la pseudocápsula tiroidea tiene alguna influencia en el curso clínico de este grupo de pacientes. Además, los factores pronóstico reconocidos (edad de presentación, género, tamaño, focalidad e invasión extratiroidea) deben ser confirmados o descartados en esta población. **Objetivo:** analizar en forma retrospectiva el impacto de la distancia entre el tumor y la pseudocápsula tiroidea como factor pronóstico en el carcinoma papilar menor o igual a 10 mm. Evaluar en el estudio anatomo-patológico la existencia de parámetros que confieren un curso más agresivo. Dichos parámetros son: la edad, el género, la multifocalidad, el tamaño del tumor, la extensión extratiroidea, el número de ganglios linfáticos con metástasis y la existencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico. **Material y método:** se realizó la revisión retrospectiva de todos los especímenes tiroideos recibidos en el Departamento de Patología desde 1968 hasta mediados de 2008. Se identificaron todos los casos de carcinoma papilar de 10 mm o menores, en especial, los tratados desde el inicio en este centro de referencia de enfermedades endocrinas. Se obtuvieron las descripciones macroscópicas de los reportes originales de Patología. En caso de que estos reportes no mencionaran el tamaño del tumor, éste se obtuvo midiendo el tumor directamente en la laminilla. La revisión de los bloques y las laminillas se llevó a cabo de manera detallada por un patólogo adscrito y un residente del departamento con el fin de determinar el número de tumores, la localización y su relación con respecto a la pseudocápsula tiroidea. En los casos en que se observaron múltiples lesiones se tomó la de mayor tamaño para la estadificación (pT). Se evaluaron la mul-

tifocalidad y la bilateralidad. La distancia entre la lesión neoplásica y la pseudocápsula tiroidea fue medida sobre la laminilla con un ocular micrométrico. Se realizaron cortes seriados en los bloques de parafina de los ganglios linfáticos y del tejido peritiroideo. Se reevaluaron los estudios de ultrasonido de los pacientes a los cuales se les había realizado. A los pacientes evaluados después de 2004 se les hizo tamizaje de las lesiones tiroideas con un equipo de alta resolución (Sonoline Antares Siemens, transductor de multifrecuencia de 10 MHz). Inicialmente se efectuó a ciegas la búsqueda de lesiones sospechosas; esto lo llevó a cabo un radiólogo con experiencia en ultrasonografía. El mismo radiólogo hizo la correlación con la información morfológica de la localización del CPT microscópico, el tamaño o tamaños de los nódulos y su relación con la pseudocápsula. Se analizó la relación de los hallazgos ultrasonográficos y morfológicos. De los expedientes clínicos se recopiló la información demográfica, clínica, quirúrgica y si existía administración de I¹³¹. Las concentraciones serológicas de TSH, T3, T4 y las características clínicas se correlacionaron con la información de los estudios de imagen. Se diagnosticó persistencia de la enfermedad cuando las concentraciones de TSH eran altas de manera persistente después de realizada la operación o cuando se detectaban metástasis en los ganglios linfáticos en los primeros seis meses de seguimiento. Posterior a este tiempo, los pacientes con TSH normal que presentaban elevación en sus concentraciones o existencia de nódulos regionales sospechosos con resección confirmatoria fueron considerados como recurrencias. La persistencia o recurrencia de la enfermedad fue valorada por un médico internista y reconfirmada o negada por un endocrinólogo especializado en tiroides, que desconocía la opinión del internista. La información fue recopilada en archivos electrónicos y su análisis desplegado en tablas y gráficas. La búsqueda de significación se realizó con pruebas no paramétricas (prueba de la ji al cuadrado o prueba exacta de Fisher). **Resultados:** de 1968 a mediados de 2008 se recibieron 1,343 especímenes tiroideos en el Departamento de Patología. El 38% fueron diagnosticados como carcinomas papilares; 59 (11.5%) casos pertenecían a la variante microscópica. El 60% de estas lesiones fueron tratadas quirúrgicamente después del año 2000. Las características de presentación de los pacientes son señalados en el Cuadro 1. La relación hombre-mujer fue de 1:14 y las lesiones afectaron princi-

palmente a pacientes jóvenes (mediana de 43 años) que padecieron múltiples tumores (51%); también hubo afectación bilateral en 30% de los pacientes. La media en cuanto al tamaño del tumor fue de 7 mm, y las metástasis en los ganglios linfáticos cervicales se produjeron en 42%. La extensión extratiroidea ocurrió en 5%. Ninguno tuvo invasión vascular o metástasis a distancia. Se realizaron tiroidectomías totales o subtotales en 50 pacientes, 36% con disección linfática. Todos los pacientes, excepto uno, recibieron I¹³¹. A 46 pacientes se les administró una dosis única de 150 mCi (100-250 mCi), 10 pacientes recibieron I¹³¹ en más de una ocasión, con una dosis media de 375 mCi (180-600 mCi). Los tumores únicos (0.4-0.9 cm) sin metástasis en los ganglios linfáticos fueron tratados con tiroidectomías totales y vigilancia; no se les administró I¹³¹. Se administró más de una dosis de Iodo radiactivo a los pacientes con tiroidectomía y extensión extratiroidea en los ganglios locales o a distancia (pulmón). En una mujer de 30 años hubo elevación falsa de TSH; en este caso, por un tumor único de 8.5 mm, se administró una dosis más elevada de I¹³¹. El contacto del tumor con la pseudocápsula fue comprobado morfológicamente en 14 pacientes. En 46 tumores hubo una distancia tumor-pseudocápsula mayor a 1 mm (Cuadro 2). La localización ultrasonográfica del nódulo sospechoso fue posible en sólo 12 pacientes; la concordancia de la USG y la distancia macroscópica entre las células neoplásicas y la pseudocápsula fueron logradas en la mitad de estos casos. CPT microscópico asociado con tiroiditis de Hashimoto (20 casos, 33%) fue el hallazgo más usual en las discordancias de medida. Tras un seguimiento promedio de 10 años (17 a 480 meses), 55 pacientes se mantuvieron libres de enfermedad, tres tuvieron recurrencia en los ganglios cervicales positiva a metástasis y uno con metástasis a distancia en el mediastino y el pulmón. Estos cuatro pacientes con enfermedad agresiva tenían células neoplásicas en contacto con la pseudocápsula y padecieron recurrencia ganglionar al año, a los dos años y a los ocho años. El paciente con metástasis en el mediastino y el pulmón las padeció un año después del tratamiento inicial. Sin embargo, hubo nueve pacientes con tumores en contacto con la pseudocápsula que en el seguimiento medio de 46 meses se mantuvieron libres de enfermedad. Todos, salvo uno, fueron sometidos a tiroidectomía total y los nueve recibieron dosis ablativas de I¹³¹. En ningún paciente con tumor localizado a más de 1 mm de la

Cuadro 1. Características de CPT microscópico al momento de la presentación

Características	Intervalo
Edad media (años)	43 (20-66)
Mujeres	93
Premenopausia	61
Media del tamaño pT (mm)	7 (4-10)
Multifocalidad	51
Bilateralidad	30
Metástasis a ganglios cervicales	42
Extensión microscópica extratiroidea	5
Invasión vascular	0
Metástasis a distancia	0

Los datos se expresan en porcentaje, excepto la edad y el tamaño. La disección ganglionar se efectuó en 27 pacientes.

Cuadro 2. Distancia entre el tumor y la pseudocápsula tiroidea. Presentación inicial y seguimiento posterior al tratamiento médico y quirúrgico en CPMT

	Distancia entre el tumor y la pseudocápsula			
	0	1 a 3	4 a 6	Total
Seguimiento sin incidentes	9	34	12	56
Recurrencia local	3	0	0	3
Metástasis a distancia	1	0	0	1
Total	13	34	12	59

Tabla de contingencia 3x3 que muestra X² con cuatro grados de libertad *p* = 0.004.

pseudocápsula hubo recurrencia. El contacto con la pseudocápsula tiroidea (*p* = 0.0016) y la enfermedad diseminada al momento del diagnóstico (*p* = 0.02) son los factores pronóstico asociados con recurrencia o existencia de metástasis a distancia tras el seguimiento de los pacientes con CPT microscópico. Características como la edad, el género, la multifocalidad, la bilateralidad, el tamaño del tumor, los ganglios linfáticos positivos o el tipo de operación no tuvieron influencia en la recurrencia o en la enfermedad a distancia. Debido a que sólo cuatro pacientes tuvieron un seguimiento adverso, el análisis multivariado no fue contributorio (Cuadro 3). **Discusión:** la invasión a tejidos blandos peritiroideos es utilizada en los esquemas de estadificación del carcinoma papilar de tiroides y permite ubicar las lesiones de cualquier tamaño, como T3 o equivalentes de riesgo, con tumores iguales o mayores a 4 cm.⁹ La existencia de invasión a tejidos peritiroideos no implica que el tumor invada o esté

Cuadro 3. Características clínico-patológicas en los pacientes con seguimiento adverso*

Género	Edad	Tamaño (mm)	Número	pTNM
Mujer	51	8	Único	T3N1aM0
Mujer	43	7	Múltiples	T1aN0M0
Mujer	48	8	Múltiples	T3N1aM0
Hombre	24	10	Múltiples	T1aN1aM0
Estadio	TR (años)	I^{131} (mCi)	Seguimiento (meses)	
III	7	350	94	
I	7.8	400	101	
III	1.5	350	79	
I	1	400	52	

* Todos los tumores estaban en contacto con la pseudocápsula y fueron tratados inicialmente con tiroidectomía total. No hay muertes relacionadas con la enfermedad. TR: tiempo de recurrencia; mCi: millicurie.

en contacto con la pseudocápsula tiroidea. La distancia existente entre el tumor y la pseudocápsula no se ha explorado como factor pronóstico en el carcinoma papilar de tiroides. El presente estudio analiza este parámetro. Los resultados observados en este estudio muestran que los microcarcinomas papilares de tiroides en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán tienen una prevalencia menor en comparación con lo reportado en la bibliografía.^{14,15} Se estudiaron 59 pacientes con CPTM que representan 11.5% de los pacientes a los que se les realizó una tiroidectomía en nuestra institución, en un periodo de 40 años. La mayoría fueron diagnosticados de forma incidental. A partir del 2005 en el instituto se incrementó el número de operaciones tiroideas (tendencia $p = 0.03$), con un incremento sostenido en la prevalencia de la hiperplasia nodular (bocio) y sin modificaciones sustanciales en la prevalencia de CPT.⁵ Contrario a esto, en diversos países se ha reportado un incremento en la prevalencia de CPT.^{14,15,21,22} Aunque tradicionalmente se ha considerado que el pronóstico de los CPTM es bueno, en la mayor parte de las series publicadas existe un pequeño número de casos con un comportamiento agresivo.^{10,11,15} En nuestra serie la recidiva ocurrió en cuatro pacientes. Tres padecieron ganglios cervicales con metástasis y sólo uno tuvo metástasis a distancia (pulmón y mediastino). La relación hombre-mujer en este grupo fue de 3:1; todos los pacientes tuvieron tumores mayores a 7 mm y tres tenían metástasis en los ganglios regionales al momento del

diagnóstico, por lo que 50% estaban en estadio III y la otra mitad en estadio I. El paciente que tenía metástasis a distancia era del género masculino; el tamaño del tumor era de 10 mm y morfológicamente el tumor estaba compuesto por células dispuestas en un patrón sólido. Los otros casos con ganglios metastásicos en el seguimiento experimentaron tumores 2 mm más pequeños y de morfología clásica. Ningún paciente ha fallecido por causas relacionadas con la enfermedad. En esta serie con un seguimiento promedio de 10 años no ocurrieron muertes por causas relacionadas con el CPTM. En otras series con muestras de mayor tamaño se ha demostrado que esta neoplasia puede causar la muerte en 1% de los pacientes.¹² Los cuatro casos tienen en común que los tumores se encontraban en contacto con la pseudocápsula tiroidea. Nueve pacientes más padecieron tumor en contacto con la pseudocápsula tiroidea; estos tuvieron un curso indolente durante el tiempo de seguimiento. En este estudio el resto de los pacientes con CPTM tenían una distancia entre el tumor y la pseudocápsula de 1 a 3 mm y permanecieron libres de la enfermedad a lo largo del seguimiento. En el análisis de los datos se identificaron casos en los que el tumor no se encontraba cercano a la pseudocápsula tiroidea; sin embargo, padecieron enfermedad extratiroidea; este dato se contrapone con lo reportado en la bibliografía.^{1,2} La distancia entre el tumor y la pseudocápsulas en las series más grandes tiene poca significación en la recurrencia de la enfermedad, si se compara con la enfermedad metastásica local y a distancia. **Conclusiones:** en esta serie se observó que la distancia entre el tumor papilar menor de 10 mm y la pseudocápsula tiroidea representa un factor para que haya recurrencia de la enfermedad, con un valor estadístico de $p = 0.0016$. El otro factor pronóstico estadísticamente significativo ($p = 0.02$) para la recurrencia de la enfermedad fue la existencia de ganglios cervicales metastásicos al momento del diagnóstico. En 20.3% (12 pacientes) se localizó el nódulo tiroideo sospechoso por medio de ultrasonido de alta definición. En 50% de los casos fue posible la correlación entre los hallazgos ultrasonográficos y la distancia macroscópica del tumor con la pseudocápsula tiroidea. Es de suma importancia dar a conocer estos parámetros en los reportes de Patología, ya que con base en ellos pueden tomarse conductas de tratamiento y seguimiento de los pacientes.

REFERENCIAS

- Baloch Z, LiVolsi V. Microcarcinoma of the thyroid. *Adv Anat Pathol* 2006;13:69-75.
- LiVolsi V, Albores-Saavedra J, Asa SL, Baloch ZW. Papillary carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs-World Health Organization Classification of Tumors*. Lyon: IARC Press, 2004;57-66.
- Frates M, Benson C, Charboneau W. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
- Kim D, Kim S, Jung S. Successful sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of a 1-millimeter-diameter papillary thyroid microcarcinoma. *Am J Neuroradiol* 2010;30:1082-1084.
- Gamboa-Domínguez A, Lino S, Candanedo F. Tendencias en patología tiroidea en un centro de referencia: prevalencia estable del carcinoma papilar e incremento de la hiperplasia nodular en tiroidectomías. *Revista de Investigación Clínica* 2011;63:148-154.
- Candanedo F, Gamboa-Domínguez A. The many faces of papillary thyroid carcinoma. *Advances in selected topics in endocrinology*, 2009;257-270.
- Hay I, Hutchinson M, González-Losada T. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2008;144:980-988.
- Solares CA, Penalozzo MA, Xu M, Orellana E. Occult papillary thyroid carcinoma in *post mortem* species: prevalence at autopsy. *Am J Otolaryngol* 2005;26(2):87-90.
- Edge S, Byrd D, Compton C. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Nueva York: Springer, 2010.
- Yamashita H, Noguchi S, Murakami N. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer* 1999;86:842-849.
- Pelizzo M, Boschin I, Toniato A. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients. *EJSO* 2006;32:1144-1148.
- Chow S, Law S, Chan J. Papillary microcarcinoma of the thyroid-prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003;98:31-39.
- Hu A, Clark J, Payne R. Extrathyroidal extension in well-differentiated thyroid cancer macroscopic vs microscopic as a predictor of outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:644-649.
- Baudin E, Travagli J, Ropers J. Microcarcinoma of the thyroid gland the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer* 1998;83:553-559.
- Roti E, Uberti E, Bondanelli M. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and metaanalysis study. *Eur J Endocrinol* 2008;159:659-673.
- Cappelli C, Castellano M, Braga E. Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience. *J Surg Oncol* 2007;95:555-560.
- Asioli S, Odasso C, Macrì L. Merits of the PMIT (Papillary Microtumor) terminology in the definition of a subset of incidental papillary microcarcinomas of the thyroid. *Int J Surg Pathol* 2009;17:378-383.
- Sugitani I, Hihide Y, Fujimoto M. Symptomatic versus asymptomatic papilar microcarcinoma: a retrospective analy outcome and prognostic factors. *Endocrine Journal* 1999;461:209-216.
- Bernet V. Approach to the patient with incidental papillary microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3586-3592.
- Gülbén K, Berberoglu U, Çelen O. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid-factors affecting lymph node metastasis. *Arch Surg* 2008;393:25-29.
- Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Remontet L. Thyroid cancer: is the incidence rise abating? *Eur J Endocrinol* 2009;160:71-79.
- Sakorafas G, Stafyla V, Kolettis T. Microscopic papillary thyroid cancer as an incidental finding in patients treated surgically for presumably benign disease. *J Postgrad Med* 2007;52:23-26.

Causa de muerte en la atresia biliar extrahepática. Estudio en autopsias pediátricas*Autor: Dr. Celso Corcuera Delgado**Tutor: Dra. Cecilia Ridaura Sanz*

Instituto Nacional de Pediatría

Comentariista: Dra. María de Lourdes Cabrera Muñoz

Antecedentes: la atresia biliar (AB) se define como una colangiopatía inflamatoria fibrosante que afecta al árbol biliar extrahepático, lo que da como resultado destrucción y obstrucción del tracto biliar. Sin intervención médica y quirúrgica, la progresión de la enfermedad lleva a fibrosis hepática, cirrosis con hipertensión portal, insuficiencia hepática y muerte en los primeros tres años de vida. Es la causa más frecuente de colestasis neonatal quirúrgica y es la indicación más común para trasplante hepático en niños. Existen dos formas de atresia de vías biliares: la perinatal y la fetal o embrionaria. La perinatal es la más frecuente y se manifiesta en recién nacidos eutróficos; la ictericia puede ser tardía y es causada por múltiples factores virales o tóxicos en individuos con predisposición genética. La forma embrionaria o fetal es una afección infrecuente como resultado de una insuficiencia en la embriogénesis. Los niños afectados son prematuros o hipotróficos y, además, tienen anomalías congénitas asociadas, entre las que sobresalen los trastornos de lateralidad izquierda. El tratamiento es quirúrgico para restablecer el flujo biliar. En la obstrucción total de las vías biliares, que es la más frecuente, se realiza una portoenteroanastomosis. El tiempo de supervivencia posterior al tratamiento es variable y depende de: el tipo de atresia, las malformaciones asociadas, el tratamiento médico, la experiencia del cirujano, la velocidad de la progresión a la cirrosis biliar y la reserva funcional hepática. Se han reportado supervivencias de 10 a 20 años con el hígado nativo; sin embargo, más de la

mitad de los casos requieren trasplante hepático, ya sea primario o después de la operación correctiva. Existen complicaciones secundarias a la operación entre las que se mencionan colangitis por bacterias gramnegativas, quistes de la vía biliar y neoplasia que aparecen en la niñez tardía o adolescencia, por lo que se subraya la necesidad del cuidado a largo plazo en el seguimiento. **Justificación:** existe poca información sobre las causas de muerte de los niños con atresia biliar sometidos a operación de portoenteroanastomosis. Es necesario conocer las causas de muerte de estos niños, los operados y los no operados, con el propósito de proporcionar elementos que ayuden a definir las políticas institucionales para el tratamiento de este padecimiento. **Objetivo:** conocer, por medio del estudio *post mortem*, las causas de muerte en atresia biliar no corregida y compararlas con las de los pacientes que fallecen después de la operación correctiva. **Diseño:** estudio observacional, transversal, descriptivo y retrolectivo. **Material y métodos:** se revisaron los protocolos de autopsia, las fotografías de los hallazgos macroscópicos y las preparaciones histológicas de todos los casos consecutivos con autopsia y diagnóstico de atresia de vías biliares colectados de 1971 a 2009. De cada caso se obtuvieron los siguientes datos: sexo, edad al fallecer, edad al ingreso, tipo de atresia (fetal, perinatal), variedad anatómica (corregible, no corregible), operación, técnica quirúrgica, edad en la operación, tiempo de supervivencia posquirúrgico, datos anatómicos de insuficiencia hepática (ictericia, edema, hemorragia multiorgánica y encefalopatía por amonio), datos anatómicos de hipertensión portal (esplenomegalia, circulación colateral, ascitis y varices esofágicas), colangitis (presente o ausente), datos anatómicos de septicemia (hepatitis y esplenitis sépticas) y cultivos *post mortem* positivos a un germen patógeno aislado en dos o más órganos no contiguos, causa de la sepsis (cultivos pre y *post mortem*) y causas de muerte: 1) enfermedad básica (padecimiento que dio origen a la cadena de acontecimientos que condujeron a la muerte), 2) complicaciones (estados patológicos secundarios y ocasionados por la enfermedad básica), y 3) enfermedad contribuyente (cualquier estado patológico anterior a la enfermedad básica que haya contribuido a la muerte), así como malformaciones asociadas y alteraciones intrahepáticas (colestasis, cirrosis biliar, lagos biliares, conductos evanescentes, hiperplasia nodular y tumores). **Resultados:** se encontraron 33 casos con atresia de vías biliares en

7,183 estudios *post mortem* (0.45%) efectuados en el periodo comprendido entre 1971 y 2009; se excluyó un caso por información incompleta en el protocolo de autopsia y en el expediente clínico (A81-196); por tanto, en total quedaron 32 casos para este análisis. La población de estudio estaba conformada por 18 pacientes de sexo femenino (56%) y 14 de sexo masculino (44%); la edad promedio de la población al momento de fallecer era de 8.2 meses, con un intervalo de 2 a 30 meses y una mediana de seis meses. El tipo de atresia predominante fue la perinatal, con 28 casos (87%), y sólo cuatro casos fueron del tipo fetal; en esta última variedad los pacientes padecieron heterotaxia con situs de predominio izquierdo y poliesplenía. Tres de estos casos se asociaban con cardiopatías complejas; respecto a la clasificación anatómica, la mayoría de los casos fueron de la forma “no corregible”, con atresia total del árbol biliar extrahepático (24/32, 75%). De los casos corregibles, siete (22%) correspondían a atresia del conducto colédoco, y uno (3%), a la atresia de porción distal del hepático común. En estos casos la porción proximal a la atresia estaba dilatada. **Causas de muerte:** la enfermedad básica (padecimiento que dio origen a la cadena de acontecimientos que condujeron a la muerte) está señalada en el Cuadro 1. Como era de esperarse, la mayoría falleció como consecuencia de la atresia biliar (75%); sin embargo, en ocho casos la condicionante de muerte fue otro padecimiento intercurrente; en cinco de ellos fue infeccioso y en tres casos fue atresia biliar fetal; los niños fallecieron por la cardiopatía y no por el padecimiento biliar. **Complicaciones:** las complicaciones (estados patológicos secundarios y ocasionados por la enfermedad básica) las dividimos en tres categorías: las relacionadas directamente con la AB (20 casos), las no relacionadas directamente con la AB (nueve casos) y las relacionadas directamente con la operación (tres casos) [Cuadro 2]. **Características de los casos operados:** 13

Cuadro 1. Enfermedad básica

Enfermedad básica	Núm. de casos
Atresia biliar	24 (75%)
Neumonía comunitaria	3 (9%)
Cardiopatía congénita	3 (9%)
Endocarditis bacteriana en tricúspide	1 (3%)
Enterocolitis pseudomembranosa	1 (3%)
Total	32 (100%)

Cuadro 2. Complicaciones

Complicaciones		Núm. de casos
Relacionadas directamente con la AB	Cirrosis hepática, hipertensión porta e insuficiencia hepática	11
	Colangitis	7
	Hemoperitoneo traumático post-biopsia	1
	Septicemia	1
	Total	20
No relacionadas directamente con la AB	Septicemia	4
	Insuficiencia cardiaca	2
	Insuficiencia respiratoria	2
	Tromboembolia a pulmón	1
	Total	9
Relacionadas directamente con la cirugía	Sangrado de la anastomosis	3
	Total	3
	Total	32

pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente para reparación de las vías biliares. **Edad de la cirugía:** ninguno de los pacientes fue operado antes del mes de edad y menos de la mitad fueron operados entre el primero y el segundo mes de vida, que es la edad ideal para un buen resultado (Cuadro 3). **Supervivencia posquirúrgica:** la distribución por tiempo de supervivencia se expone en el Cuadro 4. El promedio fue de 6.25 meses en promedio, con límites de 0.16 (cinco días) hasta 25 meses. Como se aprecia, hay una gran dispersión en el tiempo de supervivencia; por tanto, analizamos la relación entre la supervivencia y algunas variantes, como son: la técnica utilizada, la edad de la corrección y las complicaciones. Los niños con mayor supervivencia fueron operados en edades más tempranas, y los casos con la forma fetal fallecieron en la etapa posquirúrgica inmediata, en la que seguramente ocurrió una descompensación de su enfermedad cardiovascular. **Comparación de los casos con y sin operación:** se observó predominio leve en el género femenino con respecto al género masculino, en una proporción de 1.3:1, que es similar a lo reportado en la bibliografía. En relación con la edad al momento del fallecimiento no se observaron diferencias significativas. Llama la atención que de los ocho pacientes que padecieron la forma corregible en la clasificación anatómica de AB sólo dos fueron operados, mientras que 11 de 24 pacientes de la forma no corregible fueron sometidos a

Cuadro 3. Edad a la cirugía

Edad a la cirugía (meses)	Núm. de casos
0 a 1	0
1 a 2	6 (46%)
2 a 3	3 (23%)
3 a 4	2 (15%)
4 a 5	2 (15%)
Total	13 (100%)

Cuadro 4. Supervivencia posquirúrgica

Supervivencia posquirúrgica (meses)	Núm. de casos
<1	6 (46%)
1 a 5	2 (15%)
5 a 10	2 (15%)
10 a 15	1 (8%)
15 a 20	1 (8%)
20 a 25	1 (8%)
Total	13 (100%)

Cuadro 5. Colangitis

	Operados	No operados	Total
Sí	9 (69%)	4 (21%)	13 (41%)
No	4 (31%)	15 (79%)	19 (59%)
Total	13	19	32

Cuadro 6. Clasificación anatómica

Clasificación anatómica	Operados	No operados	Total
Corregible	2 (15%)	6 (32%)	8 (25%)
No corregible	11 (85%)	13 (68%)	24 (75%)
Total	13 (41%)	19 (59%)	32 (100%)

Cuadro 7. Tipo de atresia biliar

	Operados	No operados	Total
Fetal	2(15%)	2 (10%)	4 (13%)
Perinatal	11 (85%)	17 (90%)	29
Total	13	19	32

operación, como se demuestra en el Cuadro 5. Se operaron dos de los cuatro casos fetales y 11 de los perinatales (Cuadros 6 y 7). Sólo dos casos de los operados fallecieron como consecuencia de insuficiencia hepática, a diferencia

de los no operados, quienes padecieron esta complicación en más de la mitad de los casos (Cuadro 8). Los datos anatómicos de hipertensión portal se manifestaron en ambos grupos de pacientes por arriba de 50% (Cuadro 9). En el Cuadro 9 se hace evidente que más de la mitad de los pacientes operados padecieron colangitis (infección bacteriana de los conductos biliares), mientras que en los pacientes no sometidos a operación el porcentaje fue muy bajo. La septicemia (hepatitis y esplenitis sépticas o cultivos *post mortem* positivos a un germe patógeno aislado en dos o más órganos no contiguos) ocurrió en la mitad del total de los casos; fue ligeramente superior en los pacientes sometidos a operación, con una relación de 1.5:1 (Cuadro 10). Las alteraciones intrahepáticas que encontramos en todos los pacientes de ambos grupos fueron colestasis y cirrosis hepática; los lagos biliares los encon-

tramos en seis pacientes operados y en dos de los pacientes no operados; sólo hubo un caso de conductos evanescentes en un paciente no operado; no se encontraron hiperplasias ni tumores. En el Cuadro 11 se exponen las diferencias entre los dos grupos. **Conclusiones:** las características generales de la población estudiada son similares a las informadas en la bibliografía con respecto al predominio de la forma perinatal sobre la fetal, en proporción de 7:1. La mayor parte de las malformaciones asociadas con la forma fetal son heterotaxia visceral con predominio izquierdo, lo cual concuerda con la bibliografía. La forma más frecuente fue la atresia no corregible; sin embargo, es importante señalar que seis casos corregibles (32%) no fueron sometidos a operación. Menos de la mitad de los casos operados están en la edad óptima para la corrección quirúrgica; en nuestro medio esta situación se debe a que los pacientes con AB son diagnosticados en forma tardía. A pesar de lo anterior, tenemos casos de supervivencia mayor a un año después de la operación, los cuales se hubieran beneficiado con un trasplante hepático. Hay diferencias en la supervivencia posquirúrgica en los niños que fueron operados a mayor edad y que fallecieron en forma temprana: entre los niños con complicaciones relacionadas con la operación y los niños con atresia biliar tipo fetal. Entre las diferencias de los casos operados *vs* no operados se observó que, aunque no existe diferencia estadísticamente significativa, 47% de los pacientes no sometidos a operación cursó con insuficiencia hepática, a diferencia de 15% de los operados. Es importante resaltar que en el grupo de los no operados la existencia de un padecimiento infeccioso como enfermedad básica fue de 26 *vs* 0% de los pacientes operados. Este análisis estadístico también reveló que –además de las complicaciones de la operación, representadas por el sangrado de la anastomosis– 69% de los pacientes operados cursaron con colangitis, una diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon con los casos no sometidos al procedimiento quirúrgico.

Cuadro 8. Insuficiencia hepática

	<i>Operados</i>	<i>No operados</i>	<i>Total</i>
Sí	2 (15%)	9 (47%)	11 (34%)
No	11 (85%)	10 (53%)	21 (66%)
Total	13	19	32

Cuadro 9. Hipertensión portal

	<i>Operados</i>	<i>No operados</i>	<i>Total</i>
Sí	7 (54%)	11 (58%)	18 (56%)
No	6 (46%)	8 (42%)	14 (44%)
Total	13 (41%)	19 (59%)	32 (100%)

Cuadro 10. Septicemia

	<i>Operados</i>	<i>No operados</i>	<i>Total</i>
Sí	8 (62%)	8 (42%)	16 (50%)
No	5 (38%)	11 (58%)	16 (50%)
Total	13	19	32

Cuadro 11. Diferencias de los casos operados vs los no operados

Variables	Operados	No operados	Total	p
Mujeres	6 (46%)	12 (63%)	18 (56%)	
Hombres	7 (54%)	7 (37%)	14 (44%)	p = 0.55
Edad promedio (meses) ± DE	9.23 ± 7.10	7.53 ± 5.98		p = 0.23
Fetal	2 (15%)	2 (11%)	4 (13%)	
Perinatal	11 (85%)	17 (89%)	28 (87%)	p = 0.54
Corregible	2 (15%)	6 (32%)	8 (25%)	
No corregible	11 (85%)	13 (68%)	24 (75%)	p = 0.27
Insuficiencia hepática	2 (15%)	9 (47%)	11 (34%)	p = 0.06
Hipertensión porta	7 (54%)	11 (58%)	18 (56%)	p = 0.88
Septicemia	8 (62%)	8 (42%)	16 (50%)	p = 0.47
Enfermedad básica (atresia biliar)	12 (92%)	12 (63%)	24 (75%)	
Enfermedad básica (patología infecciosa)	0	5 (26%)	5 (16%)	
Enfermedad básica (cardiopatía congénita)	1 (8%)	2 (11%)	3 (9%)	p = 0.11
Complicaciones relacionadas con la AB	8 (62%)	12 (63%)	20 (63%)	
Complicaciones no relacionadas con la AB	2 (15%)	7 (37%)	9 (28%)	
Complicaciones relacionadas con la cirugía	3 (23%)	0	3 (9%)	
Malformación asociada	2 (15%)	2 (11%)	4 (13%)	Fisher p = 0.54
Cirrosis	13 (100%)	19 (100%)	32 (100%)	
Colestasis	13 (100%)	19 (100%)	32 (100%)	
Lagos biliares	6 (46%)	2 (11%)	8 (25%)	p = 0.06
Colangitis	9 (69%)	4 (21%)	13 (41%)	p = 0.02
Conductos evanescentes	0 (0%)	1 (5%)	1 (3%)	
Total	13 (100%)	19 (100%)	32 (100%)	

BIBLIOGRAFÍA

1. Balistreri WF, Bove KE, Rickman FC. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In: Suchy FJ, Sokol R, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;253-274.
2. Vazquez J, López Gutiérrez JC, Gámez M. Biliary atresia and the polysplenia syndrome: its impact on final outcome. *J Pediatr Surg* 1995;30(3):485-487.
3. Davenport M, Savage M, Mowat AP. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. *Surgery* 1993;113(6):662-668.
4. Ridaura Sanz C, Navarro Castilla E. Papel de la biopsia hepática en el diagnóstico de colestasis prolongada en lactantes. *Rev Inv Clin* 1992;44:193-202.
5. Lykavitis P, Chardot C, Sokhn M. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology* 2005;41(2):366-371.
6. Beltrán BF. Tratamiento quirúrgico de la atresia de las vías biliares extrahepáticas. *Acta Pediatr Mex* 2008;29(29):114-116.
7. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000;355(9197):25-29.
8. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: french nacional study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999;30(3):606-611.
9. Ohi R. Surgery for biliary atresia. *Liver* 2001;21(3):175-182.
10. Davenport M, Puricelli V, Farrant P. The outcome of the older (> or = 100 days) infant with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2004;39(4):575-581.
11. Hadzic N, Davenport M, Tizzard S. Long-term survival following Kasai portoenterostomy: is chronic liver disease inevitable? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(4):430-433.
12. Serinet MO, Wildhaber BE, Broué P. Impact of age of Kasai operation in its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics* 2009;123(5):1280-1286.
13. Lunzmann K, Schweizer P. The influence of colangitis on the prognosis of extrahepatic biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 1999;9(1):19-23.
14. Bu LN, Chen HL, Ni YH. Multiple intrahepatic biliary cysts in children with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2002;37(8):1183-1187.
15. Shinkai M, Ohshima Y, Take H. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: > 20-year experience at a Children's Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(4):443-450.
16. Tatewara Y, Asonuma K, Remoto S. Liver transplantation for biliary atresia associated with malignant hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 2001;36(3):436-439.

Sobreexpresión de la oncoproteína HER-2 en carcinomas gástricos en el periodo comprendido entre enero de 2005 a diciembre de 2010 en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX**Autor:** Dr. Eladio Fuentes Soto**Tutor:** Dra. María Irene Rivera Salgado

Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX

Comentarista: Dr. Arturo Ángeles Ángeles

Antecedentes: el carcinoma de estómago forma parte de las principales neoplasias en países industrializados y ocupa 90 a 95% de las neoplasias malignas del estómago. Hasta 1999 ocupaba el segundo lugar de las causas de muerte específicas en nuestro país.^{1,2,9} Existen diversos sistemas de clasificación para el carcinoma gástrico, los dos más usados son el de Lauren (1965) y el de la OMS (1977); se clasifica según Lauren en dos subtipos: uno que muestra morfología intestinal con formación de tumores voluminosos compuestos por estructuras glandulares y otro con crecimiento difuso, infiltrante, de células malignas discohesivas y poco diferenciadas. Ambos parecen tener una base patogénica diferente. El tipo intestinal predomina en zonas de alto riesgo y se desarrolla a partir de lesiones precursoras, se identifica en una edad promedio de 55 años, predominando en el género masculino en una relación 2:1. Por el contrario, la incidencia del tipo difuso es uniforme y no cuenta con lesiones precursoras identificables, se diagnostica en promedio a los 48 años con una distribución igual entre ambos géneros. El sistema de clasificación de la OMS es relativamente simple y se basa en el aspecto histológico de los tumores y en el caso del adenocarcinoma lo divide en papilar, tubular, mucinoso, carcinoma de células en anillo de sella, carcinoma indiferenciado y carcinoma adenoescamoso.⁹ El cáncer gástrico, como el resto de neoplasias malignas, expresa factores de crecimiento que contribuyen a la degradación de la matriz extracelular, promueven la angiogénesis en la invasión tumoral y la proliferación tumoral. El proto-oncogén HER-2 se localiza en el cromosoma 17q21 y codifica una proteína transmembrana con función receptora y actividad de tirosina cinasa y en condiciones fisiológicas participa en la comunicación intercelular y entre célula y estroma. En el carcinoma de mama funciona como oncogén, cuya sobreexpresión sugiere un mal pronóstico clínico.¹⁹ A finales de la década de 1990 se empezó a utilizar el anticuerpo anti HER-2 trastuzumab¹⁴

como terapia blanco en cáncer de mama con sobreexpresión de la oncoproteína. Esta sobreexpresión se ha observado en cáncer de diversos sitios, como ovario, pulmón, colon y estómago.^{4,5} En el cáncer de estómago el HER-2 sobreexpresado constituye un factor pronóstico independiente de la edad, localización y estadificación, asociado con un grado menor de supervivencia a cinco años.⁶ La tasa de positividad se ha estimado en diversas series y va de 15 a 20%.⁷ Se evalúa de manera similar a la descrita en mama, según las características de expresión en la membrana citoplasmática validadas por Hoffman que define: sin expresión o expresión en menos de 10% de las células como 0/negativo; expresión en membrana muy tenue en más de 10% de las células o expresión sólo en parte de la membrana son 1+/negativo; expresión débil a moderada completa o en la membrana basolateral en más del 10% de las células tumorales es 2+/dudoso; expresión moderada a fuerte en la membrana basolateral o completa en más del 10% de las células tumorales se califica como 3+/positivo.⁸ Este marcador está siendo evaluado por diversos grupos de estudio, en Latinoamérica se ha reportado que el 16.8% de 137 casos son positivos, de estos el 56.5% son 2+ y el 43.5% son 3+. Según la clasificación de Lauren para carcinomas gástricos: el 69.5% para el tipo intestinal, 26% para el tipo difuso y 4.5% para los tumores mixtos.⁶ En una serie mexicana se encontró que no hubo sobreexpresión de HER-2 en la mucosa normal y fue positiva en 16% de la muestra.¹⁰ El estudio de este marcador pretende incluir al trastuzumab en asociación con quimioterapia, como terapia blanco para el tratamiento de estas neoplasias gástricas con sobreexpresión del HER-2, como se hace actualmente en carcinoma de mama. En enero de 2010 fue aprobado su uso por la Unión Europea en pacientes con carcinoma gástrico en etapas avanzadas. **Justificación:** se requiere conocer la frecuencia con que se sobreexpresa el gen HER-2 en cáncer gástrico y su correlación con el patrón histológico, aplicando los criterios validados para la evaluación de la prueba, para establecer las bases moleculares definiendo los casos con pronóstico desfavorable y así evaluar la posibilidad del uso de la terapia blanco. **Diseño:** estudio observacional descriptivo, transversal y analítico. **Objetivo general:** definir la frecuencia con la que hay sobreexpresión de la proteína HER-2 en los casos de cáncer gástrico y su correlación con el patrón histológico durante el periodo comprendido entre enero de 2005 y

diciembre de 2010 en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX. **Objetivo secundario:** homogeneizar los criterios validados para la evaluación de HER-2 por el método de inmunohistoquímica en carcinoma gástrico en el servicio de Patología de esta Institución. **Materiales y métodos:** se obtuvieron 108 casos del sistema de informática del servicio de patología del HCSAE PEMEX, posteriormente utilizando los criterios de exclusión, se rechazaron nueve casos con material inadecuado para el estudio y 18 en los que no se contaba con el bloque de parafina; obteniendo finalmente una muestra de 81 casos, mismos a los que se les realizó inmunohistoquímica para HER-2, todos con testigo externo positivo. Durante la valoración se detectaron tres casos en los que no se encontró tejido neoplásico en los recortes realizados, disminuyendo el universo de trabajo a 78 casos, mismos que se consideraron para realizar la correlación interobservador en la valoración de HER-2 y su relación con el resto de los parámetros para describir la epidemiología del cáncer gástrico en la Institución. **Análisis estadístico:** se empleó estadística inferencial con medidas de tendencia central: promedio y moda para establecer la frecuencia de sobreexpresión de la oncoproteína HER-2 en los diferentes tipos histológicos de carcinoma gástrico, así como su relación con la edad y género. Para homologar los criterios validados en la interpretación de HER-2, se utilizó el índice de Kappa y determinar diferencias interobservador. **Resultados:** se muestran en los cuadros 1 al 5. **Discusión:** en este trabajo se incluyeron 78 casos, de los que 56 contaron con material obtenido y procesado en este hospital; 22 corresponden a piezas de resección quirúrgica y 34 a biopsias. Las 22 muestras restantes cuentan con material enviado de otros hospitales de PEMEX para su revisión o confirmación diagnóstica (bloques de parafina y laminillas), de éstas, cinco son piezas de resección quirúrgica y 17 biopsias. La edad promedio de los pacientes incluidos en el estudio fue de 62.2 años y el grupo de edad en el cual se presentó la mayor incidencia de adenocarcinoma gástrico es el de 60 a 69 años, que concuerda con lo reportado en la bibliografía en la que se menciona la séptima década de la vida como el pico en la incidencia de este padecimiento.^{3,16,24} La edad promedio se calculó con base en los 62 pacientes incluidos en este estudio, en el que se tienen 78 muestras ya que se realizó HER-2 en biopsias y en la pieza obtenida por resección quirúrgica por la gran heterogeneidad en la expresión de

Cuadro 1.

	Piezas quirúrgicas	Biopsias	Total
HCSAE PEMEX	22	34	56
LR	5	17	22
Total	27	51	78

Cuadro 2. Tipo histológico en relación con el género

	Intestinal	Difuso	Mixto	Total
Masculino	22	16	0	38
Femenino	14	22	4	40
Total	36	38	4	78

Cuadro 3. Tipo histológico y valor de HER-2

	Tipo histológico			Total
	Intestinal	Difuso	Mixto	
Valor de HER-2				
Neg 0	22	29	3	54
Neg 1	10	6	1	17
Dudoso 2	4	1	0	5
Positivo 3	0	2	0	2
Total	36	38	4	78

Cuadro 4. Kappa obtenido

Correlación general	0.64
Correlación para negativo 0	0.74
Correlación para negativo 1+	0.53
Correlación para dudoso 2+	0.70
Correlación para positivo 3+	0.76

Cuadro 5.

0-0.2	Insignificante
0.2-0.4	Bajo
0.4-0.6	Moderado
0.7-0.8	Bueno
0.8-1	Muy bueno

este protooncogén dentro del carcinoma gástrico.^{8,7,15,25} En contraste con el carcinoma de mama, en el adenocarcinoma gástrico hay una heterogeneidad presente en la sobreexpresión y amplificación del HER-2 y puede presentarse con diferentes aspectos: puede variar la expresión de HER-2 de 1+ a 3+ en el mismo tumor; puede haber áreas 3+ positivo dentro de un tumor morfológicamente diferente del adenocarcinoma negativo adyacente; áreas de tinción 3+ dentro de un adenocarcinoma totalmente

homogéneo morfológicamente; o en el componente intestinal de un adenocarcinoma de tipo mixto.²⁵ De los casos estudiados; 36 fueron diagnosticados como adenocarcinoma de tipo intestinal y 38 de tipo difuso; sólo 4 casos presentaron un patrón histológico de tipo mixto (carcino-ma de tipo intestinal y carcinoma difuso). En cuanto a la distribución respecto al patrón histológico y el sexo tenemos que de los 38 hombres, 22 presentaron un patrón intestinal y 16 de tipo difuso; por otro lado, de las 40 pacientes mujeres, 14 presentaron un patrón histológico de tipo intestinal, 22 de tipo difuso y los 4 casos diagnosticados como mixtos pertenecieron a este género. Hay series en las que se describe que predomina el género masculino en este padecimiento con una alta incidencia de adenocarcinoma de tipo intestinal y en el género femenino el patrón predominante es el difuso.^{8,16,24} Se realizaron pruebas de HER-2 por inmunohistoquímica a las 78 muestras incluidas en este trabajo con los siguientes resultados: 71 casos se evaluaron como negativos (91%), que incluye 54 (69.2%) con una calificación negativo 0 y 17 (21.7%) como negativo 1+. Cinco casos (6.4%) se evaluaron como dudosos por presentar una tinción positiva 2+ y sólo dos casos (2.56%) presentaron una reacción HER-2 positivo 3+. Todos los casos se analizaron con un corte de mama positivo 3+ como testigo externo. Cuando se toma en cuenta la sobreexpresión de HER-2 con respecto al patrón histológico se observa que de los 36 casos (46.15%) con patrón intestinal, 22 (28.2%) fueron evaluados como negativo 0, 10 (12.8%) como negativo 1+ y 4 (5.1%) como dudosos 2+. De los 38 casos con patrón difuso, 29 (37.1%) se evaluaron como negativo 0, 6 (3.8%) como negativo 1+, 1 (1.2%) como dudoso 2+ y 2 (2.5%) como positivo 3+. Los casos con patrón histológico mixto 3 (3.84%) fueron negativo 0 y sólo un caso (1.2%) fue valorado como negativo 1+. Datos que contrastan con lo que se ha descrito, ya que el patrón que presenta mayor positividad a HER-2 es el de tipo intestinal.^{7,8,17,18} Los dos casos que fueron positivos 3+ para HER-2 (2.56%) corresponden a las mujeres más jóvenes en este estudio con edades de 24 y 29 años, ambas con adenocarcinoma difuso con células en anillo de sella; una de ellas tuvo además metástasis a 22 ganglios linfáticos locales y falleció por complicaciones propias al padecimiento 12 meses después del diagnóstico; en este caso el comportamiento observado en el carcinoma difuso con células en anillo de sella y HER-2 positivo 3+ fue más agresivo clínica y morfológicamente. Estos datos concuer-

dan con series informadas donde se menciona un comportamiento más agresivo del patrón difuso con células en anillo de sella atribuido a la pérdida de expresión de la molécula de adhesión E-cadherina que le da la característica de unión a las células del epitelio glandular.¹⁵ Sin embargo, recientemente se ha puesto en duda que la edad, género y raza jueguen un factor decisivo en el mal pronóstico inherente a este tipo histológico^{20,21} y se ha visto que la sobreexpresión de HER-2 por sí misma ha mostrado ser un factor pronóstico importante en cáncer de mama y ha sido asociado de forma independiente con el mal pronóstico y agresividad en el adenocarcinoma gástrico.^{7,15,23} En este estudio se encontraron cinco casos (6.4%) valorados como HER-2 dudosos 2+, de estos casos cuatro corresponden al tipo intestinal y uno al tipo difuso, que de acuerdo con las recomendaciones usadas para la validación de la prueba de inmunohistoquímica para HER-2 en cáncer gástrico, se enviarán a corroboración mediante hibridación por fluorescencia *in situ* (FISH)^{8,17,18} para corroborar la sobreexpresión del protooncogén. Se realizó una prueba de concordancia interobservador en valoración de los resultados en la prueba de HER-2 por inmunohistoquímica en la que tres patólogos observaron las mismas laminillas y otorgaron un valor de 0 a 3+ y posteriormente se compararon las interpretaciones. Se encontró una buena correlación interobservador entre los tres patólogos que interpretaron los casos, con un índice de Kappa general de 0.64; cuando valoraron negativo 0 el índice Kappa fue de 0.74; al valorar negativo 1+ fue de 0.53; de 0.70 al valorar como dudoso 2+ y de 0.76 cuando hay sobreexpresión de la oncoproteína HER-2 positivo 3+. Esta misma escala se utiliza en la valoración de HER-2 en carcinoma ductal infiltrante de mama, por lo que los patólogos están familiarizados con ella. Sin embargo, se realizaron adecuaciones de esta escala para carcinoma gástrico en donde el consenso en la bibliografía implica que se valore la membrana basolateral de las células neoplásicas como positivo y no necesariamente membranas completas. De igual forma, se toma como positivo si hay reacción en por lo menos 10% de las células neoplásicas en piezas obtenidas por resección quirúrgica y bastan escasos grupos celulares positivos en las muestras obtenidas por biopsia para dar la positividad 3+.^{8,17,18} A pesar de que en este trabajo no se alcanzó el 10% de casos positivos para HER-2, se obtuvieron datos importantes para analizar el comportamiento del adenocarcinoma gástrico en cuanto al patrón histológico, sobreexpresión de la onco-

proteína HER-2 y se homogeneizaron los criterios en la valoración de la inmunohistoquímica. Una de las razones para no alcanzar el 10% de positividad reportado en la bibliografía es que a pesar de los cinco años estudiados, la muestra es pequeña. Se recomienda hacer de rutina la inmunohistoquímica para HER-2 en todos los casos de carcinoma gástrico para poder valorar el posible tratamiento blanco con trastuzumab y, por otro lado, en esta serie predominan los casos con patrón histológico de tipo difuso con células en anillo de sello y los reportados en la bibliografía como HER-2 positivos 3+ tienen predominantemente un patrón de tipo intestinal.²² **Conclusiones:** el grupo de edad donde hubo mayor incidencia de adenocarcinoma gástrico fue entre 60 y 69 años. El promedio de edad de presentación en el HCSAE es de 62.2 años; con una relación casi homogénea mujer:hombre de 1:1.2; la paciente más joven tenía 25 años y el paciente de mayor edad fue de 95 años. En los casos estudiados de carcinoma gástrico en un período de cinco años en esta Institución, 2.5% (dos casos) fue positivo (3+) para HER-2 por el método de inmunohistoquímica y 6.4% (cinco casos) fue dudoso (2+). Estos últimos se enviarán a estudio de amplificación de HER-2 por el método de FISH. Los dos casos positivos corresponden a carcinoma gástrico de tipo difuso con células en anillo de sello en las pacientes de menor edad (25 y 29 años), una de las cuales tiene reportadas metástasis a 22 ganglios linfáticos locales. El patrón histológico que predomina en los casos estudiados es el de tipo intestinal con 36 casos (46.1%), seguido del difuso con células en anillo de sello con 38 casos (48.7%) y sólo cuatro casos (5.1%) fueron de tipo mixto. Se encontró una buena correlación interobservador entre los tres patólogos que interpretaron los casos, con un índice de Kappa general de 0.64 y de 0.74 cuando hay sobreexpresión de la oncoproteína HER-2.

REFERENCIAS

1. Ferlay J. Cancer incidence and a mortality worldwide (IARC Cancer Bases No.5). Lyon 2001.
2. Registro histopatológico de neoplasias en México, DGE/SSA, 1999.
3. Ugalde-Puyol J, Pérez-Rovalino M, Palta A, Patiño M. Cáncer gástrico: factores pronósticos moleculares mediante tissue microarray de bajo costo. X Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica, Ecuador, 2009.
4. Tuefferd M, Couturier J, Penault-Llorca F, et al. HER2 status in ovarian carcinomas: a multicenter GINECO study of 320 patients. *PLoS ONE* 2007;2:1138.
5. Koeppen HKW, Wright BD, Burt AD, et al. Overexpression of HER2/neu in solid tumors: an inmunohistochemical survey. *Histopathology* 2001;38:96-104.
6. Paradelo M, Gay R, Grupe V, Di Tada C, Landini P. Sobreexpresión del marcador HER2 en carcinoma gástrico. Curso internacional de la Sociedad Argentina de Patología, 2009.
7. Tanner M, Hollmén M, Junttila TT, et al. Amplification of HER2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIa gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005;16:273-278.
8. Hoffman M, Stoss O, Shi D, Büttner R, et al. Assessment of HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52:797-805.
9. Kumar, Vinay, et al. Robbins and Cotran. Pathologic basis of disease. 7th ed. Barcelona: Elsevier, 2009;826-830.
10. Guzmán-Delgado N, Cruz-Vega E, Garza-Garza R, et al. Expresión de la oncoproteína HER-2/neu en cáncer gástrico. *Revista salud pública y nutrición* 2004;4:10.
11. Roche. Comunicado de prensa: Herceptin aprobado en la UE contra el cáncer de estómago HER2-positivo avanzado, Basilea, enero 2010.
12. Moore KL, Dalley AF. Anatomía con orientación clínica. 4^a ed. Barcelona: Editorial Médica Panamericana, 2002:230-235.
13. Gennesser F. "Histología". 3^a ed., Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2001;488-498.
14. Palacios J, Andreu X, et al. Recomendación para la determinación de HER-2 en cáncer de mama, consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Rev Esp Patol* 42(1):3-16.
15. Yang D, Hendifor A, Lenz C, et al. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *J Gastrointest Oncol* 2011;2:77-84.
16. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005;241:27-39.
17. Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, Arbogast S, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010;457:299-307.
18. Shi-Yan Y, Ying H, Jian-Gao F, Guo-Quan T, et al. Clinicopathologic significance of HER-2/neu protein expression and gene amplification in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011;17(11):1501-1506.
19. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-182.
20. Lee JH, Ryu KW, Lee JR, Kim CG, et al. Decisions for extent of gastric surgery in gastric cancer patients: younger patients require more attention than the elderly. *J Surg Oncol* 2007;95:485-490.
21. Tso PL, Bringaze WL 3rd, Daauterive AH, Correa P, Cohn I Jr. Gastric carcinoma in the young. *Cancer* 1987;59:1362-1365.
22. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19:1523-1529.
23. Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006;51:1371-1379.

24. Sanz-Anquela JM, Ruiz-Liso JM, Rodriguez-Manzanilla L, Alfaro-Torres J, et al. Importancia de la clasificación de Luren del cáncer gástrico. Revisión de una serie de 295 casos. *Patología* 1989;22:156-161.
25. Albarello L, Pecciarini L, Doglioni C, et al. HER2 Testing in Gastric Cancer. *Adv Anat Pathol* 2011;18(1):53-59.

miRNA-92 y miRNA-126 como marcadores tempranos en la microangiopatía trombótica con daño renal en pacientes con hipertensión arterial primaria

Autor : Dra. Elizmara Leslie Aguilar Ayala

Tutor: Dra. María Virgilia Soto Abraham, Maestra en Ciencias Médicas D

Hospital General de México OD

Comentarista: Dra. Beatriz de León Bojorge

Introducción: las células endoteliales revisten la superficie interna de las estructuras vasculares y juegan un rol importante en el desarrollo de la función y enfermedad. El desarrollo de los vasos sanguíneos se conoce como vasculogénesis (angiogénesis), las células endoteliales proliferan, migran y están asociadas con un laberinto primitivo vascular que sirve de andamio para el reclutamiento y proliferación de células musculares lisas. El término microangiopatía trombótica (MAT) fue propuesto por Symmers en 1952, para referirse a una lesión de la pared vascular (principalmente en arteriolas y capilares) con engrosamiento de la misma, edema y desprendimiento de las células endoteliales de la membrana basal, acumulación de material algodonoso en el espacio subendotelial, trombosis plaquetaria intraluminal y obstrucción parcial o completa del lumen vascular. Los cambios arteriales agudos pueden ir desde daño moderado a severo del endotelio con evidencia de necrosis fibrinoide de la capa media o trombosis de la luz glomerular. Conforme la enfermedad progrese se encuentra proliferación de la capa miointimal con estrechamiento de la luz capilar y arterial, de la arterias arcuata e interlobulares. Las células miointimales presentan apariencia edematosas. Esta lesión se denomina como hiperplasia mucoide de la íntima como característica de la microangiopatía trombótica. Cuando la lesión avanza, la capa elástica interna presenta duplicación. Esta laminación produce una importante afección de la luz vascular. Esta fase se asocia frecuentemente con hipertensión severa. La microscopía de inmunofluorescencia demuestra depósitos de fibrina o fibrinógeno en el glomérulo y en el

mesangio así como en las paredes vasculares. Ocasionalmente se han presentado depósitos no específicos así como también de inmunoglobulinas y complemento. Los hallazgos de la microscopía electrónica muestra lesiones tempranas de separación de la membrana basal y el endotelio con acumulación subendotelial de material fibrilar que corresponde a fibrinógeno. La trombosis de los capilares con tactoides de fibrina también se ha encontrado con acumulación de plaquetas. Las células endoteliales en el glomérulo, arterias y arteriolas muestran plegamiento y separación de las estructuras subyacentes y evidencia de apoptosis. Se demuestra que una célula endotelial restringido microARN (miR-126) interviene en el desarrollo de angiogénesis *in vivo*. La eliminación selectiva de miR-126 en ratones hace que los vasos se dañen, debido a la pérdida de la integridad vascular y defectos en las células endoteliales proliferación, la migración y la angiogénesis. Las anomalías vasculares de miR-126 en ratones se parecen a las alteraciones de la señalización disminuida de los factores de crecimiento angiogénico, factores tales como VEGF y FGF. El miR-126 mejora las acciones proangiogénicas de VEGF y FGF y promueve la formación de vasos sanguíneos mediante la represión de la expresión de Spred-1, que es un inhibidor de la señalización intracelular de la angiogénesis. El miR-126 es expresado en los niveles más bajos, incluyendo órganos hematopoyéticos, endocrino, y los tejidos reproductivos. Probablemente refleje la vascularidad de estos órganos. El miR-126 se expresa en las células endoteliales, pero no en las células del músculo liso vascular ni linfocítica en células. **Justificación:** la microangiopatía trombótica glomerular en pacientes con hipertensión arterial sistémica primaria es un hallazgo frecuente y es una causa de síndrome nefrótico y crónicamente de insuficiencia renal. Se realiza el presente estudio para determinar si existen marcadores tempranos de daño endotelial y alteración en la integridad endotelial; específicamente con marcadores moleculares como miRNA 92a y miRNA 126, respectivamente. **Hipótesis:** el miRNA 92a se encuentra inhibido para promover angiogénesis, por lo que puede ser un marcador temprano del daño glomerular por microangiopatía trombótica, ya que en lesión por MAT, se encuentra neovascularización y recanalización como mecanismo compensatorio. Si existe microangiopatía trombótica, entonces la expresión del miRNA92a

se encontrará disminuida o ausente; en el caso contrario, en pacientes sanos se encontrará expresión de este miRNA. El miRNA 126, al ser un marcador específico del sistema vascular que mantiene la integridad endotelial vascular, estará presente en el daño por microangiopatía trombótica, para promover angiogénesis y así la reparación endotelial, así como la inhibición de la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y la potencialización de la MAP cinasa, el factor de crecimiento vascular endotelial y el factor de crecimiento de fibroblastos, para realizar la angiogénesis. **Objetivos:** 1. Determinar la presencia de marcadores tempranos de daño glomerular, específicamente: *a)* del miRNA 92a como marcador de daño endotelial, de recanalización y neovascularización, en lesión por microangiopatía trombótica. *b)* Del miRNA 126 como marcador de integridad endotelial, como promotor de angiogénesis y reparación endotelial, como mecanismo compensatorio del daño endotelial por microangiopatía trombótica. 2. Demostrar la ausencia y presencia de la expresión de algunos de los marcadores tempranos en pacientes con hipertensión arterial sistémica primaria con daño por microangiopatía trombótica. 3. Demostrar la ausencia y presencia de la expresión de miRNAs, en tejido renal con microangiopatía trombótica para comprender la correlación entre el daño endotelial y la participación de miRNA 92a y miRNA 126, mediante la alteración morfológica por histología y con técnicas de amplificación del material genético. **Material y método:** la base de datos del presente estudio se adquirió del servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de México, del área de postmortem. Los datos que se recolectaron son de los años 2008 y 2009, de resultados de estudio de autopsias, con los diagnósticos de hipertensión arterial sistémica primaria como diagnóstico principal. Se evaluaron los cortes de tejido renal, para corroborar los datos histológicos de daño renal y microangiopatía trombótica, con tinción de hematoxilina- eosina (H-E). De los cortes seleccionados, se realizaron estudios histoquímica con tinción de ácido periódico de Schiff (PAS), para corroborar datos histológicos compatibles con MAT. Posteriormente se eligieron de los cortes más representativos los bloques de parafina para realizar estudios de amplificación de material genético. Se realizaron estudios de amplificación de material genético con la técnica de reacción en cadena de polimerasa. Para el estudio de

marcadores se seleccionaron al azar 10 casos con MAT, 10 casos de pacientes que solamente reportaron con hipertensión arterial sistémica primaria de las autopsias del 2008 y 2009 y como casos control se seleccionaron al azar las laminillas de autopsias de los mismos años, que no muestran datos histológicos anormales. **Resultados:** en el 2008 se realizaron 736 autopsia, de éstas, 20 tienen los diagnósticos de hipertensión arterial primaria. De las 20 autopsias revisadas se obtuvieron nueve con los diagnósticos de MAT. De una autopsia no se encontró material de estudio. En el 2009 se realizaron 742 autopsias, de las que se obtuvieron 20 con HAS de las cuales dos se eliminaron por tratarse de microangiopatía séptica y se diagnosticaron con datos compatibles con microangiopatía trombótica en cinco autopsias. Posteriormente en el estudio se confirmaron 14 autopsias con las tinciones de H-E y PAS con microangiopatía trombótica en el glomérulo renal. De los casos con MAT se seleccionaron 10 casos y se compararon con 10 casos de hipertensión arterial y 5 controles sanos. Al realizar el estudio del MiRNA 92a se puede observar que la expresión el grupo riñones normales se observan las celdas con expresión intensa de esta molécula. Así mismo se puede observar que en el grupo de riñones con hipertensión pero sin microangiopatía trombótica presentan expresión de miRNA 92a; sin embargo, en cuatro la expresión es intensa y en cuatro la expresión es moderada, en uno es baja y en uno es ausente. En el grupo de riñones con MAT hay dos casos con expresión intensa, cinco con expresión moderada, dos con baja y uno con ausencia de la expresión (Cuadro 1). Por otro lado en el estudio del miRNA 126 se puede observar que la expresión de esta molécula en riñones normales presenta una celda con expresión intensa de esta molécula. Así mismo se puede observar que en el grupo de riñones con hipertensión pero sin microangiopatía trombótica presenta en una celda la expresión es intensa y en cuatro la expresión es moderada, en una es baja y una es ausente. En el grupo de riñones con MAT hay cinco casos con expresión intensa, cuatro con expresión moderada y cuatro con baja (Cuadro 2 y Figuras 1 a 3). **Discusión y conclusiones:** por lo anterior podemos concluir lo siguiente: el miRNA 92a bajo condiciones normales se expresa intensamente ya que es inhibidor de la proliferación vascular y endotelial por lo que en riñones sin alteración se expresa intensamente para cumplir con su función. En alteracio-

Cuadro 1.

<i>miRNA 92a</i>	<i>Intensa</i>	<i>Moderada</i>	<i>Baja</i>	<i>Ausente</i>
Normal	5	-	-	-
Hipertensión	4	4	1	1
MAT	2	5	2	1

Cuadro 2.

<i>miRNA 126</i>	<i>Intensa</i>	<i>Moderada</i>	<i>Baja</i>	<i>Ausente</i>
Normal	1	-	4	-
Hipertensión	1	6	1	2
MAT	5	4	1	-

nes que afecten la microcirculación, la función, oxigenación y alimentación de los órganos también se ve afectada, esto causa que como mecanismo de defensa, el organismo compense la isquemia con la recanalización de órganos, o trombos como es nuestro caso. Al disminuir la expresión de miRNA 92a permite que se desencadenen los factores estimulantes de angiogénesis y proliferación endotelial. En el caso de miRNA 126 la expresión está presente; sin embargo, la expresión es baja, ya que permite que las células endoteliales mantengan su integridad; sin embargo, en casos con afectación vascular, una manera de permitir la adecuada oxigenación celular, es necesario que proliferen vasos sanguíneos de neoformación y estos vasos al estar revestidos por células endoteliales, necesitan que se expresen y produzcan elementos para mantener la integridad vascular y hacer permanentes estos vasos. Por tanto, estos miRNAs son marcadores tempranos de daño vascular y endotelial, y al ser el glomérulo una estructura vascular, nos indican que el daño que está sufriendo está asociado con la alteración del endotelio vascular. En la microangiopatía trombótica glomerular, al producirse trombos que obstruyen el riego sanguíneo, el organismo compensa con proliferación vascular, recanalización (incluso del interior del trombo) y reendotelización. Al ser marcadores tempranos de daño vascular, en este caso asociado con microangiopatía trombótica, se puede realizar la búsqueda intencionada de miRNA92a y miRNA126 temprana, antes de que se produzca el daño por microangiopatía trombótica y así dar tratamiento a tiempo para prevenir esta lesión, que daña globalmente la función renal e incluso llevar a insuficiencia renal crónica.

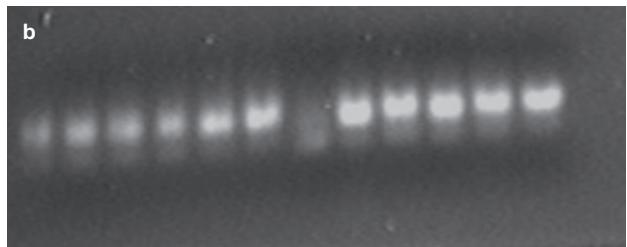


Figura 1. a. miRNA 92a HAS; b. sanos.

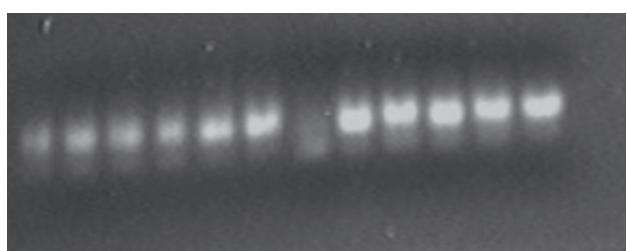


Figura 2. miRNA 126 HAS; miRNA 92a MAT.

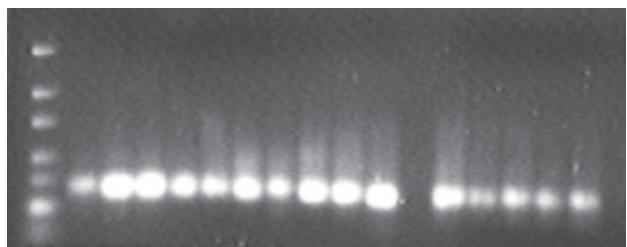


Figura 3. MiRNA 126 MAT; normal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berne R, Levy MN. Fisiología. 2^a ed. España: Harcourt Brace, 1998.
2. Gartner L, Hiatt JL. Texto atlas de histología. 2^a ed. Estados Unidos: McGraw-Hill, 2002.
3. Mills SE. Histology for pathologists. 3^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007.
4. Fish JE, Srivastava D. MicroRNAs: Opening a new win in angiogenesis research. *Sci Signal* 2009.
5. Hernando Ulloa, Ulloa Domínguez. Angiogénesis en patología arterial periférica. *Med* 2005;13(1):29-36.
6. Remuzzi G, Ruggenenti P, Bertani T. Thrombotic microangiopathies. In: Tisher CC, Brenner BM, editors. *Renal pathology. With clinical and functional correlations*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994:1154-1184.
7. Zhan Z, et al. MicroRNA-21 protects from mesangial cell proliferation induced by diabetic nephropathy in db/db mice. *FEBS Lett.* 2009;583(12):2009-2014. Epub 2009 May 19.
8. Tsai HM. The molecular Biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 2006;70(1): 16-23.
9. Fogo AB, Kashgarian M. *Diagnostic atlas of renal pathology*. Estados Unidos: Elsevier Saunders, 2005
10. Urbich C, Kuehbacher A. Role of microRNAs en enfermedades vasculares, inflamación y angiogénesis. *Cardiovascular Research* 2008;79:581-588.

Evaluación de las características histopatológicas de los carcinomas de mama triple negativo con inmunofenotipo similar al de células basales en base a su perfil inmunohistoquímico. Estudio prospectivo y retrospectivo de enero de 2005 a diciembre del 2010 en el Servicio de Patología del HCSAE PEMEX

Autor Dr. Javier Hernández Hernández

Tutor: Dra. Irene Rivera Salgado

Hospital Central del Sur de Alta Especialidad PEMEX

Comentarista: Dra. Alejandra Mantilla Morales

Introducción: las técnicas de estudio histopatológico en la mama han sido complementados con el paso de los años, requiriendo para su evaluación no sólo las características del examen morfológico, sino también su perfil de expresión molecular con base en estudios de inmunohistoquímica (como el uso de anticuerpos contra receptores de estrógeno, progesterona y HER 2) que intervienen directamente en el pronóstico y tratamiento del paciente. Esto nos ha llevado a clasificar el carcinoma de mama no sólo histológica sino molecularmente de acuerdo con su expresión genética. En las últimas dos décadas el estudio de inmunohistoquímica ha permitido mejorar el pronóstico debido a la detección de neoplasias hormonodependientes, traslocaciones espe-

cíficas, o sobreexpresión genética con lo que se obtienen tratamientos dirigidos, entre estos ejemplos se encuentran el uso de anticuerpos para receptores de estrógenos, progesterona o la valoración de factores de crecimiento, como el HER 2 por medio de inmunohistoquímica. Actualmente se han podido valorar las neoplasias con base en su expresión genética, esto gracias a la utilización de microarreglos del ADN. A diferencia de los ensayos tradicionales de inmunohistoquímica que demuestran sólo la expresión de RE y su gen regulador, los perfiles de ARNm (microarreglos) aportan información sobre los otros genes regulados por los RE. De esta manera en los últimos años se ha utilizado un nuevo sistema de clasificación molecular del cáncer de mama con base en el perfil genético y los resultados clínicos.¹ Esta clasificación se divide en dos grupos basados en la presencia de expresión genética de receptores de estrógeno (RE) y de genes relacionados con éste. El primer grupo, a su vez, tiene dos subtipos: el luminal A y el luminal B. El luminal A tiene alta expresión de genes relacionados con receptores de estrógenos y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular comparados con el luminal B.² El segundo grupo que se divide en dos subtipos: HER 2 positivos y subtipo basal.³ El primer subtipo se caracteriza por tener sobreexpresión de HER 2 (que histológicamente suelen estar mal diferenciados) y su perfil de expresión génica revela que no sólo hay copias aumentadas de éste, sino que también hay otros genes adyacentes que están multiplicados en este segmento de ADN. El subtipo basal se caracteriza por tener receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP) y HER 2 negativos y son positivos, por lo menos, para uno de los siguientes marcadores: receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), citoqueratinas 5/6 (CK5/6), C-kit (CD117) y p63; que son los marcadores encontrados en las células epiteliales basales y células mioepiteliales de la mama normal (de aquí su designación de “tipo basal”). Además de la expresión de queratinas específicas, también expresan otros genes comunes con las células mioepiteliales (por ejemplo E-cadherina) y numerosos genes relacionados con la proliferación celular. Este grupo de carcinomas no expresan genes relacionados con RE o HER2. Los carcinomas que aparecen en mujeres con mutaciones en BRCA 1 también entran en este grupo ya que tampoco expresan HER2, RE ni sus otros genes acompañantes. Sin embargo, muchas mujeres que presentan el subtipo basal no tienen mutaciones en BRCA1. Cuando

el carcinoma de mama posee un inmunofenotipo RP, RE y Her 2 negativo 80 a 90% tendrán un inmunofenotipo basal,^{4,5} con un comportamiento biológico similar. Nielsen y col. han identificado este subtipo basal con base en cuatro marcadores ER y HER 2 negativos y CK 5/6 y/o EGFR positivo comparándolos con el patrón de referencia que son los microarreglos de ADN. En su estudio este panel mostró sensibilidad de 76% y especificidad de 100% para identificar carcinoma con inmunofenotipo basal. Otros criterios han sido utilizados como: ER, PR, HER2-negativos y CK5/6 y/o EGFR-positivos, ER-negativo, HER2- negativo y CK6 y/o P-cadherina y/o p63 positivos, otros marcadores han sido incluidos como C-kit y P63,^{6,7} que han sido positivos en 45 y 61% de los casos.¹ Se ha reportado que 18 a 37% de los casos de carcinoma de mama son de inmunofenotipo basal, la edad de mayor presentación varía entre 47 y 55 años aunque no es raro que se encuentre en pacientes más jóvenes. La mayoría son ductales, aunque también la mayoría de los carcinomas de tipo metaplásico y medular presentan este inmunofenotipo. De 75 al 100% son de grado histológico 3, tienen características morfológicas comunes como: marcado pleomorfismo nuclear, relación núcleo citoplasma aumentada, cromatina vesicular (65%), nucléolo prominente, ausencia de formación tubular, alto índice mitótico (100%), células apoptóticas frecuentes, escaso estroma, bordes empujantes (61%), necrosis central, geográfica o tipo comedo (74%), infiltrado linfocitario (56%), elementos metaplásicos como células ahusadas o metaplasia de células escamosas, proliferación glomeruloide microvascular, figuras mitóticas frecuentes de 25 a 40 por 10 campos de alto poder (100%).^{8,9} También existe rápido crecimiento. No existe asociación comprobada entre la positividad o negatividad de los ganglios en este tipo de neoplasia. Este tipo de neoplasia está asociada con un mal pronóstico en muchos estudios ya que se relaciona con una presentación agresiva, desarrollo de recurrencias y metástasis distales, corto periodo de supervivencia después del diagnóstico y alta mortalidad. Algunos reportes han demostrado que la supervivencia y la recaída ocurre en los primeros tres a cinco años.^{10,11} También se relaciona con el gen BRCA 1. Se ha observado que los tumores originados a partir de mutaciones de BRCA 1 tienen alto grado histológico, además de expresar CK 5/6 en adición con otros marcadores comúnmente vistos en el subtipo basal como EGFR. También se ha encontrado su relación con anomalías en

p53 (gen de supresión tumoral) y moderada positividad en Ki67 (un marcador de proliferación celular). La comparación del pronóstico entre las neoplasias que son RE positivos y los de subtipo basal es muy diferente ya que los primeros son menos agresivos, su recidiva es menor y existe tratamiento dirigido con hormonoterapia y quimioterapia. Si comparamos a los tumores HER 2 positivos muestran resultados y pronósticos similares; sin embargo, existe tratamiento blanco con trastuzumab y/o lo que mejora la supervivencia. Para las neoplasias que tienen un inmunofenotipo basal no existe tratamiento dirigido, la respuesta a quimioterapia es variable y actualmente están en fase 2 el cetuximab (terapia blanco que actúa al bloquear el EGFR), solo o combinado con carboplatino para el tratamiento de los carcinomas triple negativo. También se ha evaluado la administración de antraciclinas con escasos resultados en los carcinomas triple negativo y en los de subtipo basal. Carcinoma triple negativo:¹² el cáncer de mama triple negativo se define por su falta de expresión a receptores de estrógeno, receptores de progesterona y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2. Representa 15% de todos los cánceres de mama y es más frecuentes en mujeres premenopáusicas afroamericanas. Tiene distintas características moleculares, histológicas y clínicas, que incluyen particularmente el mal pronóstico a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia estándar. Se ha asociado con el llamado cáncer de mama tipo basal por todas las similitudes que guardan entre sí; sin embargo, no son sinónimos, por lo que siguen haciéndose esfuerzos para poder diferenciarlos con técnicas rutinarias de Patología. Los cánceres de mama de tipo basal (BCBL) representan 15 a 20% de todos los cánceres de mama. Muchos piensan que los términos BCBL y cáncer de mama triple negativo (BCTN) son sinónimos por las similitudes que guardan entre sí, pero no todos los cánceres de mama de tipo basal son triple negativo, ni tampoco todos los triple negativo consisten en el subtipo biológico basal. Por ejemplo, de 15 a 45% de los cánceres de mama de tipo basal han expresado RE y 14% expresan HER-2, de 16 a 44% de los cánceres de mama triple negativo son negativos para todos los marcadores basales; 7.3% de los cánceres de mama no triple negativo los expresan, y 71% de los cánceres de mama triple negativo son positivos para al menos un marcador basal, y la expresión de EGFR puede encontrarse en 57% de los cánceres de mama de tipo basal pero sólo en 8% de los cánceres de mama no basal. Además,

se demostró que los subtipos moleculares no son el reflejo de estos parámetros clínicos, lo que le da más peso al argumento de que el cáncer de mama basal y el triple negativo no son mutuamente excluyentes. **Objetivo:** evaluar las diferencias entre los carcinomas triple negativo y los carcinomas subtipo basal utilizando los siguientes parámetros: expresión de Ki67 y p53, tamaño del tumor, edad, grado histológico, cantidad de infiltrado linfoidal, presencia o ausencia de permeación linfovascular, cantidad de desmoplasia producida por el tumor, tipo de bordes, cantidad de necrosis, estadio clínico al momento de diagnóstico, afectación a ganglios linfáticos, en los casos de enero de 2005 a diciembre del 2010 en el servicio de Patología del HCSAE PEMEX. **Justificación:** en el servicio de Patología se diagnostican alrededor de 100 a 130 casos anuales de carcinoma de mama, de los cuales 15 a 20% son triple negativo y no se sabe cuáles de estos tienen un perfil de células basales. Existen pocas revisiones sobre este tema en el país, resalta una realizada sólo con 56 pacientes. Se han realizado varios estudios a nivel internacional ninguno de éstos en población con características similares a las de nuestro país, con la realización de este proyecto se buscaría analizar la similitudes o diferencias que existen entre el carcinoma de subtipo basal y el triple negativo. Todavía no existe un tratamiento dirigido bien evaluado en estos casos; sin embargo, la importancia de diagnosticarlo radica en el tipo de tratamiento, pronóstico y la supervivencia que tendrán. **Material y métodos:** por medio del sistema electrónico de Patología se buscaron todos los casos diagnosticados como carcinoma ductal infiltrante de mama y se seleccionaron los casos que tuvieron negativos los siguientes tres marcadores de inmunohistoquímica; HER2, RE y RP, independientemente de que el Ki67 o p53 fueran positivos. Se seleccionaron todos los casos triple negativo (HER2, RE y RP negativos) y se realizaron citoqueratina 5/6 (CK5/6) y C-kit (CD 117), además de completar el Ki 67 y/o p53, valorando para estos casos cuatro reacciones de inmunoperoxidasa. Se evaluaron, como positivas o negativas, con el porcentaje de positividad para las últimas dos. De acuerdo con las revisiones el criterio para señalar a cada caso como inmunofenotipo basal será aquel que tenga por lo menos una de estas dos pruebas de inmunohistoquímica positivas (CK 5/6 y/o C-kit) además de valorar algunos parámetros morfológicos con HE (tinción de hematoxilina-eosina). Al seleccionar los casos positivos se revisó cada

caso para evaluar las características siguientes: tamaño del tumor, grado histológico de acuerdo con la escala SBR, porcentaje de desmoplasia, característica de los bordes, porcentaje de la necrosis, cantidad de infiltrado inflamatorio, infiltración linfovascular, positividad o negatividad de metástasis a ganglios linfáticos y estadio clínico en el momento del diagnóstico. Criterios de exclusión y eliminación: casos de carcinoma ductal infiltrante de mama en pacientes del género masculino, que no tenían bloques de parafina, bloques de parafina sin tejido con tumor representativo, calidad del tejido que no permitió realizar nuevos marcadores. **Resultados y discusión:** en este estudio encontramos que la proporción de casos triple negativo son similares a otras investigaciones realizadas; sin embargo, la proporción de casos basales es menor a lo encontrado en trabajos previos ya que se ha reportado que el carcinoma basal representa 15 a 20% de todos los casos de carcinoma de mama. En este estudio sólo encontramos 5% de carcinoma de tipo basal, esto probablemente debido a la exclusión de la mitad de los casos. La cantidad de casos triple negativo que no presentan inmunofenotipo basal fue mayor que lo analizado en otros estudios ya que se refiere que 30% de los casos triple negativo corresponden al tipo no basal; en este estudio 60% de carcinomas triple negativo son de tipo no basal. Encontramos cuatro casos diagnosticados como carcinoma metaplásico y dos como carcinoma medular, la mayoría de estos casos reportados en la bibliografía son de tipo basal (50-70%), estos seis casos en este estudio fueron negativos. El promedio de edad de los carcinomas triple negativos es similar a lo reportado en varios trabajos previos; aunque se comenta que los casos basales se presentan en una edad más temprana, en este estudio se observó lo contrario, ya que las dos pacientes más jóvenes (26 y 34 años) se encontraron en los carcinomas no basales. Se sabe que los carcinomas triple negativo presentan una expresión elevada de proliferación que se demuestra con la expresión de Ki67, así como expresión elevada del p53. Escasas revisiones exploran la diferencia de estos dos marcadores en carcinomas triple negativos basales y no basales. En nuestro estudio la diferencia más acentuada se presentó con la expresión de p53 en donde 40.7% de los carcinomas basales expresaron en más de 50% de las células neoplásicas este marcador en comparación con los carcinomas no basales que se presentaron en 54.4% (diferencia de 14%). El promedio de tamaño del tumor entre los carcinomas no basales y

basales no tuvo una diferencia significativa. Los tumores basales mostraron una tendencia a medir más 2.1 a 5 cm en mayor proporción que los no basales, los estudios realizados reportan una proporción similar entre carcinomas basales y no basales. La mayor parte de estos tumores triple negativos se presentan en estadio 3 o 4, en nuestros casos 74.5% de los casos se presentó en EC 2. Esta característica encontrada puede deberse a las detecciones oportunas dirigidas a la prevención del cáncer de mama realizadas en este y el resto de los hospitales de Petróleos Mexicanos. En la comparación entre los carcinomas basales o no basales no hubo una diferencia ya que ambos presentaron un EC 2 en 75% de sus casos. En cuanto a la morfología los valores de chi cuadrada no fueron estadísticamente significativos (menor de 0.5). Ya que se encontró que el grado histológico, proporción de la necrosis, cantidad de infiltrado inflamatorio, permeación linfovascular, cantidad de desmoplasia, el tipo de bordes, y la afectación de los ganglios por la neoplasia eran muy similares entre los carcinomas basales y no basales. Se han realizado pocos estudios en México sobre este tema, llama la atención uno realizado en 2008 en donde se comparan los bordes tumorales en carcinomas basales, ellos reportan más de 45% con bordes empujantes. Nuestros resultados mostraron sólo 15%. En algunas investigaciones se había observado que los ganglios en los carcinomas basales tenían mayor frecuencia de positividad para células neoplásicas que los no basales, en este trabajo no se encontró diferencia significativa. **Conclusiones:** no existen diferencias estadísticamente significativas entre la morfología de los carcinomas que son inmunofenotipo basal y los que sólo son triple negativo en la población estudiada en el HCSAE PEMEX. Entre las causas por las que no son estadísticamente significativas se establecen las siguientes: la cantidad de casos incluidos en este estudio es reducida; de los 122 casos triple negativos se excluyeron 61 casos por mala calidad, se debe insistir en el cuidado de los tejidos en los hospitales de referencia; realmente no existen diferencias morfológicas entre estas dos entidades y sólo pueden definirse estas entidades por medio de los marcadores utilizados actualmente en inmunohistoquímica, corroborados con microarreglos de ADN. Las variables valoradas no aportan diferencias entre cada una de estas entidades y habrá que valorarlos en el futuro con nuevos marcadores de inmunohistoquímica que son más accesibles.

REFERENCIAS

1. Jorge DL, et al. Carcinoma mamario con inmunofenotipo similar al de las células basales. Estudio morfológico y perfil de expresión inmunohistoquímico de 54 casos triple negativos. *Patología Rev Latinoam* 2008;46(4):303-308.
2. Korschung E, et al. Basal carcinoma of the breast revisited: an old entity with new interpretations. *J Clin Pathol* 2008;61:553-560.
3. Nielsen T, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367-5374.
4. Dabbs DJ. Basal phenotype of ductal carcinoma *in situ*: recognition and immunohistologic profile. *Modern Pathology* 2006;19:1506-1511.
5. Lerma E, et al. Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas). *Modern Pathology* 2007;20:1200-1207.
6. Kim MJ, et al. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol* 2006;37(9):1217-1226.
7. Laakso M, et al. Cytokeratin 5/14-positive breast cancer: true basal phenotype confined to BRCA1 tumors. *Mod Pathol* 2005;18(10):1321-1328.
8. Livasy CA, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19(2):264-271.
9. Fulford LG, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 2006;49(1):22-34.
10. Jumppanen M, et al. Basal-like phenotype is not associated with patient survival in estrogen-receptor-negative breast cancers. *Breast Cancer Res* 2007;9(1):R1.
11. Carey LA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295(21):2492-2502.
12. Olaya Guzmán EJ. Cáncer de mama triple negativo, estado actual. *Rev Esp Méd Quir* 2010;15:228-236.

Correlación clínico-patológica en pacientes pediátricos con nefritis lúpica en el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza

Autor: Dr. Bruno Elías Anota Ramírez

Tutor: Dra. Magdalena Sánchez Uribe

Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

Comentariasta: Dr. Eduardo Lopez Corella

Introducción: el lupus eritematoso sistémico (LES) es un proceso patológico autoinmune, sistémico, multiorgánico de carácter inflamatorio, evoluciona en brotes, es incurable y puede provocar la muerte a los pacientes. La etiología es desconocida, se ha planteado cierto papel determinado por factores genéticos, virales, hormonales, ambientales

e inmunológicos. En pediatría se presenta en menores de 16 años, ocurre en 1 de cada 2,000; El tiempo de presentación entre síntomas y diagnóstico es de 1-3.3 años. En la población pediátrica la afección renal constituye una de las manifestaciones más frecuentes y graves del LES, se presenta entre 70 y 80% de los pacientes; entre los signos clínicos que sugieren afectación renal se presentan: hematuria, proteinuria y cilindruria, consumo de complemento fracción C3 y C4 y la positividad de anti-ADN. En la edad pediátrica el daño renal es más severo que en el adulto y es factor pronóstico importante de la enfermedad y ésta se caracteriza por su gran variabilidad morfológica. Las lesiones patológicas en el LES se clasifican (OMS) como: *a*) glomérulos normales (tipo I), *b*) alteración puramente mesangial (tipo II), *c*) glomerulonefritis segmentaria y focal (tipo III), *d*) glomerulonefritis proliferativa difusa (tipo IV), *e*) glomerulonefritis membranosa (tipo V) y *f*) esclerosis avanzada (tipo VI); sin embargo, la Sociedad Internacional de Nefrología y la Asociación de Patología Renal (ISN/RPS) propusieron en el 2003 la clasificación de nefritis lúpica, basada en la clasificación de la OMS y que se usa en el presente trabajo. Baldwin y Lowenstein en 1970 describieron el curso clínico e histopatológico de la nefritis lúpica proliferativa y membranosa; en 1978 Appel asoció la afección renal en un estudio de 56 pacientes con correlación clínica-histológica. Berden en 1997 realizó un estudio sobre la afección renal en pacientes pediátricos en Oxford planteando la afección renal clínica relacionada con los resultados de la biopsia renal, mientras que Espinoza y Florin en La Habana, Cuba, en el 2000 hicieron una correlación clínico-histológica de nefritis lúpica en niños. Gordillo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez realizó un estudio a 51 pacientes con LES, 21 tuvieron alteraciones renales y de ellos sólo a 13 se le realizó biopsia renal y se encontró una mayor frecuencia de glomerulonefritis clase IV, con nueve casos; en relación con el grupo clase II, con sólo dos casos y el resto correspondió a otras clases. **Objetivo:** establecer la relación entre los datos clínicos y los cambios histopatológicos en pacientes pediátricos con nefritis lúpica en el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza. **Justificación:** en México no hay una estadística establecida en pacientes pediátricos con diagnóstico de LES que durante su diagnóstico o evolución presentan alteraciones renales para relacionar las manifestaciones clínicas, de laboratorio e inmunológicas con las clasificaciones histológicas

de nefritis lúpica. **Material y métodos:** se llevó a cabo un estudio observacional, retrolectivo, transversal, de asociación, en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), dentro del Centro Médico Nacional (CMN) La Raza en conjunto con el Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital General del CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza. Se revisaron hojas de solicitud y hojas de patología de las biopsias renales de pacientes pediátricos con LES. De la hoja de solicitud de biopsia renal, se recopilaron los datos en la hoja de recolección de la información, la cual incluye diversas variables, como son clínicas: edad, género, tensión arterial, presencia de edema y hematuria macroscópica; exámenes de laboratorio: hematuria microscópica, depuración de creatinina menor a 60 mL/min y proteinuria (cuantía superior a 0.5 g dL/día de la orina) y estudios realizados por laboratorio de inmunología (ANTI DNA, C3 [menor de 80 mg/dL] y C4 [menor de 10 mg/dL]), aclarando que únicamente se tomaron en cuenta los valores que se obtienen a la entrega de las biopsias, la cual ya está normada para el proceso de las biopsias y del reporte histopatológico se obtuvieron la clase renal de la clasificación de la OMS y la ISN/RPS. Se empleó estadística descriptiva de las variables (media, mediana, desviación estándar, frecuencias simples y coeficiente de correlación de Spearman). Se empleó paquetería de cómputo estadístico. **Resultados:** de 109 pacientes que tenemos en control, se incluyeron 53 niños con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que contaron con criterios para realización de biopsia renal, se eliminaron tres estudios debido a que la biopsia no era concluyente por muestra insuficiente. En la clasificación morfológica de la OMS, la clase IV se reportó en 25 biopsias (50%), seguida de la clase II con 16 biopsias (32%), la clase III estuvo presente en seis biopsias (12%), la clase V se presentó en sólo tres biopsias y las clases I y VI no se reportaron en nuestro estudio. Número de biopsias clase IV según la clasificación de la ISN/RPS: el valor promedio obtenido de las 25 biopsias renales de la clase IV fue índice de actividad 8 puntos y el de cronicidad de 3 puntos. La puntuación del índice de actividad igual o mayor a 12 puntos se encontró sólo en tres biopsias (12%) y en el índice de cronicidad, una puntuación igual o mayor a cuatro puntos, se reportó en siete biopsias (28%). La relación que hay entre las diferentes clases renales con

las manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio y los realizados por inmunología (Cuadro 5). En la gráfica de albuminuria y clase histológica de nefritis lúpica se manifiesta claramente mayor albuminuria en los grupos con clase IV y V, cuya diferencia resultó estadísticamente significativa en la clase IV respecto de las clases II y III. La clase V con una desviación estándar muy amplia no muestra diferencia significativa respecto de los demás grupos a pesar de tener una media mayor que II y III. La depuración de creatinina en relación con la clase renal, se puede observar que la clase II presenta un índice de depuración de creatinina de 75 mL/h. En la clase III se observa un índice de 70 mL/h. En la clase IV es de 60 mg/dL. En la clase V, resultó de 125 mg/dL, esto se debe a que la población es muy inferior a la de las otras clases, por tanto la depuración de creatinina resultó más baja. La correlación entre el consumo de complemento y las clases en estudio al igual que la correlación entre las fracciones C3 y C4. En la clase II se observa el C3 de 90 mg/dL, en el C4 se observa un valor de 20 mg/dL, en la clases III se observa un valor en C3 de 60 mg/dL, en el C4 se observa un valor de 10 mg/dL. En la clase IV de 55 mg/dL, en el C4 se observa un valor de 10 mg/dL. En la clase V se observa C3 de 45 mg/dL, con C4 de 5 mg/dL. La relación clínica de las dos clases más frecuentes. **Conclusión:** la glomerulonefritis lúpica se presentó con mayor frecuencia en las edades comprendidas entre 11 y 16 años y predominantemente en el sexo femenino. Las manifestaciones clínicas indicativas de afección renal encontradas fueron: edema e hipertensión arterial sistémica, de los estudios de laboratorio fueron la proteinuria y la hematuria microscópica. La positividad de anti-DNA estuvo presente en todos los pacientes y la disminución de las fracciones del complemento C3 y C4 se encontraron más alteradas en las clases III, IV y V. El grado de afectación histológica más frecuente fue la clase IV con lesiones globales activas y crónicas. Este tipo de estudio permite unificar criterios de selección de estudio para los pacientes con nefritis lúpica, así como efectuar la estandarización de mediciones (hallazgos clínicos), lo que en un futuro disminuiría las posibilidades de sesgo,

además los reportes orientan para conocer la prevalencia de las distintas clases renales en una población pediátrica.

Cuadro 1. Pacientes pediátricos con nefropatía lúpica según edad y sexo

Edad	Femenino	Masculino	N	%
< 6 años	0	1	1	2
6-10 años	12	2	14	28
11-16 años	27	8	35	70

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas de afección renal en pacientes con nefropatía lúpica

Manifestaciones	N	%
Edema	24	48
Hipertension arterial sistémica	19	38
Hematuria macroscópica	10	20

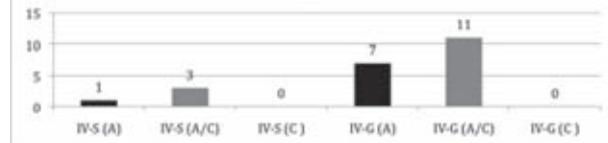
Cuadro 3. Estudios de laboratorio de pacientes pediátricos con afección renal y nefritis lúpica

Estudio	N	%
Proteinuria	48	96
Hematuria microscópica	18	36
Disminución de la depuración de creatinina	12	24

Cuadro 4. Laboratorio de inmunología de pacientes pediátricos nefritis lúpica

Estudio	N 50	%
Anti-ADN	50	100
Disminución C3	16	32
Disminución C4	11	22

Sub clasificación de la clase IV según la ISN/RPS

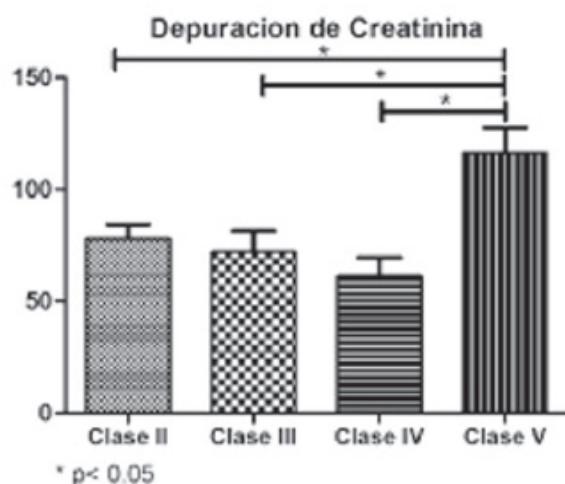
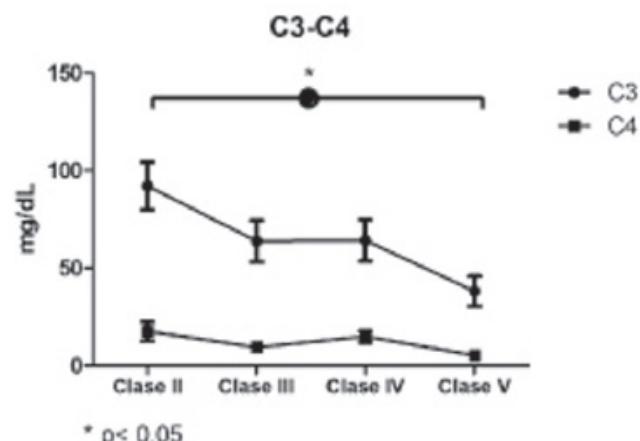
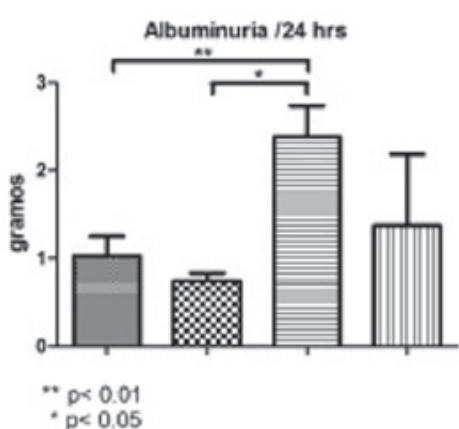


Cuadro 5. Relación de las manifestaciones clínicas y las clases renales

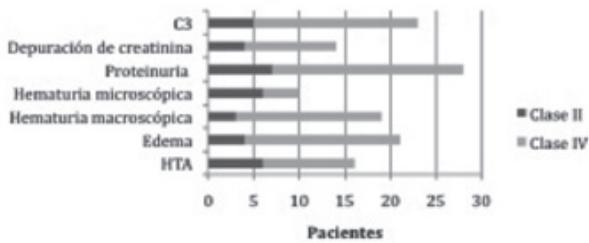
Clase	Edema (%)	HTA (%)	HM (%)	Hm (%)	Dep. Cr (mL/min)	Albuminuria 24 h (g/dL/día)	C3 mg/dL
II	25	37.5	18.7	37.5	60 (24-113)	1.1 (0.5-3.6)	90 (24-178)
III	33.3	6.2	33.3	33.3	82(40-94)	0.95(0.5-1.1)	69 (28-90)
IV-S	12	4	0	0	85 (65-205)	1.3 (0.6-2.4)	75 (20-100)
IV-G	52	40	16	24	55.5 (20-115)	2.25 (0.5-6.5)	40 (5.3-90)
(A)	20	8	4	8	63 (32-115)	2.5 (0.6-5.3)	38 (5.3-84)
(A/C)	64	32	12	16	60 (20-205)	2 (0.5-4.9)	42 (20-100)
V	66.6	0	33.3	66.6	116 (103-130)	0.55 (0.5-3)	43 (23-48)

Valores expresados en porcentaje, en mediana (con mín.-máx.).

HTA: hipertensión arterial sistémica; HM: hematuria macroscópica; Hm: hematuria microscópica; Dep Cr: depuración de creatinina.



Relación clínica entre las clases II y IV



Detección del virus del papiloma humano subtipos 6 y 11 por medio de reacción de cadena de polimerasa en papilomas laríngeos de menores de edad y adultos del Hospital General Dr. Manuel Gea González

Autor: Dra. Yuridia Cadena Silva

Tutor: Dra. Sara Parraguirre Martínez

Hospital General Dr. Manuel Gea González

Comentarista: Dr. Fernando de la Torre Rendón

Introducción: la incidencia de papilomatosis respiratoria recurrente en México es de 3,870 casos al año en la población infantil, en Estados Unidos la incidencia estimada es de 4.3 casos por 100,000 habitantes y en estudios europeos es de 0.8/100,000. La papilomatosis laríngea se considera la neoplasia benigna más común en la población pediátrica y en adultos jóvenes. Son lesiones inducidas por el virus del papiloma humano benigno, principalmente tipo 6 y 11, la enfermedad se caracteriza por la tendencia a la recidiva que puede estar relacionada con el tipo de VPH. **Antecedentes:** en 1930 se demostró que el virus del papiloma humano (VPH) inducía tumores benignos y malignos, por lo que el virus del papiloma humano se vuelve un importante modelo experimental de oncogénesis viral. La infección por dicho virus induce la formación de papilomas benignos en conejos tapetí y domésticos; sin embargo, algunas de estas lesiones benignas pueden progresar a carcinoma epidermoide, sufren regresión o persisten sin progresión. El interés del virus del papiloma humano disminuye durante 1950 y 1960 debido al desarrollo de técnicas de cultivo en tejidos y al descubrimiento del virus SV40; sin embargo, durante este periodo el VPH se clasificó como parte de la familia del polyoma y SV40 (papovaviridae) debido a que su cápside y genoma eran estructuralmente similares. A pesar de todo fueron notables los avances debido al desarrollo de fluorescencia y microscopía electrónica que hicieron posible examinar las estructuras virales y partículas virales en papilomas, el análisis en conejos tapetí mostró que el antígeno y las partículas virales en los papilomas estaban limitados al núcleo de los queratinocitos diferenciados en las capas superiores de la lesión. Durante 1970 y 1980 el aspecto clínico y experimental del VPH se volvió de gran importancia médica. En 1990 el VPH se identificó como agente etiológico de cáncer cervical y la expresión continua de E6 y E7 en células con cáncer fue reconocida como principal actividad bioquímica de las oncoproteínas víra-

les. (19) El virus del papiloma humano o papilomavirus (VPH) son un grupo de virus ADN que pertenecen a la familia de papillomaviridae, no poseen envoltura y tienen un diámetro aproximado de 52-55 nm. Las partículas virales están compuestas por una cápside proteica conformada en 95% por la proteína L1 y en 5% por la proteína L2, las cuales se ensamblan para formar capsómeros icosaédricos. En el interior de la cápside se encuentra un ADN circular de doble cadena de aproximadamente 8,000 pares de bases constituido por ocho genes y una región regulatoria no codificante LCR, la cual contiene sitios de unión para factores proteicos y hormonales del huésped necesarios para que el virus pueda completar su ciclo de replicación. El genoma del VPH lo conforman dos genes, los que son codificados en las etapas tempranas de la infección conocidas como genes E (del inglés *early* = temprano) y los que son codificados durante las etapas tardías del ciclo replicativo del mismo conocidos como L (del inglés *late* = tardío). Se conocen seis genes tempranos: E1, E2, E4, E5, E6 y E7 (aunque se considera que E4 es en realidad un gen tardío), y dos genes tardíos: L1 y L2. Los genes tempranos codifican proteínas implicadas en la replicación y regulación viral, así como en su capacidad carcinogénica. Por otro lado, los genes tardíos codifican las proteínas estructurales que conforman la cápside viral. (10) Hasta el momento se han caracterizado aproximadamente 100 tipos diferentes de VPH, los cuales pueden clasificarse en dos grupos principales, de acuerdo con el sitio de infección: cutáneos y mucosos. Aproximadamente 2/3 partes de las infecciones virales tiene tropismo por la piel y 1/3 por superficies mucosas como cavidad oral, laringe y tracto urogenital. Los tipos de VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 son conocidos como tipos de bajo riesgo mientras que los tipos asociados con lesiones malignas como 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 73, 83 son conocidos como virus de alto riesgo (6, 10). Los estudios clínicos y virológicos han permitido clasificar los tipos de VPH en tres grupos: *Grupo 1:* encontrados en lesiones cutáneas como en las verrugas vulgares y planas. (7) *Grupo 2:* aislado de las lesiones de pacientes con epidermodisplasia verruciforme. Los dos más importantes son los VPH 5 y 8, pero también 14, 1, 7 y 20. (7) *Grupo 3:* afectan mucosas como la orofaringe y la región anogenital. Incluye a los VPH de bajo riesgo 6 y 11, son frecuentes en condilomas acuminados, papilomas laríngeos y raramente producen transformación

maligna. Los VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52) se han identificado en cáncer de cuello uterino, de pene, de vulva, de ano, en papulosis bowenoide, algunos carcinomas laríngeos, así como esofágicos y en neoplasias premalignas intraepiteliales. Como su nombre lo indica el virus del papiloma humano induce la formación de lesiones papilomatosas. La manifestación morfológica más común de la infección es la verruga, la cual se caracteriza por hiperplasia epitelial benigna con acantosis y papilomatosis considerables. La infección induce cambios importantes en la morfología celular caracterizados por la formación de una amplia vacuola perinuclear (coilocito), el núcleo agrandado, irregular, hiperchromático, y hay además células binucleadas. Las células que han sufrido estos cambios morfológicos se consideran la “huella digital” del VPH. **Objetivo:** identificar en cuántos pacientes con papilomas laríngeos se detectó el virus del papiloma humano (VPH) tipo 6 y 11 por PCR en menores de edad y adultos. **Material y métodos:** *tipo de estudio:* observacional, descriptivo, abierto, transversal y prospectivo. *Criterios de selección de la muestra:* casos con reporte histopatológico de papilomas laríngeos que tengan datos del paciente de cualquier edad y sexo, con laminilla en H&E y material suficiente en el bloque de parafina para hacer las pruebas moleculares correspondientes. Se obtuvieron 25 casos. *Variables:* edad, sexo, tipo de virus (6 y 11), tamaño de la muestra: casos con reporte histopatológico de papilomas laríngeos que cumplan con los criterios de selección. **Resultados:** se obtuvieron 25 muestras en total con el diagnóstico de papilomas laríngeos de los cuales 21 fueron positivos para virus de papiloma humano 6 y 11 y 4 de ellos fueron negativos, que corresponde a 84% de casos con el virus. **Discusión:** la papilomatosis laríngea es la neoplasia benigna más común, con tendencia a la recurrencia y en casos extremos causa insuficiencia respiratoria aguda; el VPH es un virus ADN que parasita el núcleo de células epiteliales de la laringe, es difícil identificar el virus por medio de microscopía de luz y electrónica, por lo que se requieren estudios de biología molecular para su identificación, la reacción en cadena de polimerasa es un método potencialmente útil para la detección del VPH debido a que tiene la ventaja

de ser extremadamente sensible y específico, este método utiliza primers que amplifican la región E6 o L1 del genoma viral millones de veces. Actualmente está bien establecido el papel del VPH en papilomas laríngeos; los principales hallazgos de este estudio fueron los siguientes: en el presente trabajo se estudió la presencia o ausencia del virus del papiloma humano tipos 6 y 11 en papilomas laríngeos, se revisaron 25 casos de pacientes menores de edad y adultos de cualquier sexo de los cuales en las muestras seleccionadas la mediana fue de 18 años, lo que significa que 50% de la muestra tiene una edad menor a 18 años y 50% es mayor a 18 y hasta 55 años, igual a lo que se describe en la incidencia y prevalencia de esta lesión en cuanto a la edad en la bibliografía, con respecto al sexo predominó el género masculino, 84% fueron hombres y 16% fueron mujeres, en la bibliografía se describe que no hay predominio de sexo. Todos los casos fueron sometidos a reacción en cadena de polimerasa, que se investigó la presencia o ausencia de virus de papiloma humano tipos 6 y 11, se concluyó que la prevalencia de VPH en pacientes con papilomatosis laríngea es de 84%, similar al estudio realizado por Pavel Draganov en Bulgaria en 2005 donde se estudió un grupo de 21 pacientes, la prevalencia del virus fue de 90 a 100%, con predominio de los tipos 6 y 11.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gnepp Douglas R. Diagnostic surgical pathology of the head and neck. 2nd ed. China: Saunders Elsevier, 2009;352-353.
2. Cardesa A, et al. Pathology of the head and neck. 2nd ed. Germany: Springer, 2006;3-4.
3. Stocker JT, et al. Pediatric pathologic. 2nd ed. Toronto: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;vol 1:100-105.
4. Sebire NJ, et al. Diagnostic pediatric surgical pathology. 7^a ed. New York: Churchill Livingstone, 2010;130-133.
5. Mills SE, et al. Sternberg's diagnostic surgical pathology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004;1:110-111.
6. Connor DH, et al. Pathology of infectious disease. Hong Kong, Appleton & Lange, 1997;1:199-208.
7. Ball E. Virus papiloma humano. Biología molecular, genética y mecanismo oncogénico parte 1. Dermatología Venezolana 1998;36(4).
8. Girishwar S, et al. Correlation of histology, human papillomavirus, and viral load in laryngeal papillomas of childhood. Diagn Mol Pathol 2005;14(4):230-236.